Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины - филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН)
Юр.адрес: 630090, Россия, г. Новосибирск, пр-т Академика Лаврентьева, 10
Факт. адрес: 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1
ИНН 5408100138 КПП 540543001 ОГРН 1025403657410
Тел.: (383) 373-09-81, Тел./факс: (383) 264-25-16
e-mail: office@iimed.ru niitpm.office@gmail.com http://www.iimed.ru

от 08.11.2017 № 02-10-1/422

На № _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ

Руководитель Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины - филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

_____ М.И. Воевода

«_____»_____2017 года

Отзыв

ведущей организации о научно-практической значимости диссертационной работы Насрашвили Натальи Всеволодовны «Инновационные подходы стратификации риска и прогнозирования сердечно - сосудистых осложнений у больных СД 2 типа, подвергшихся эндоваскулярной коронарной реваскуляризации, вторичная профилактика», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 – кардиология и 14.01.04 – внутренние болезни.

Актуальность выполненной работы и ее связь с планами развития медицинской науки и здравоохранения

На сегодняшний день ИБС является заболеванием, имеющим наиболее высокие показатели заболеваемости и смертности как в РФ, так и во всем мире. В тоже время распространенность сахарного диабета 2 типа имеет тенденцию к неуклонному росту в течение последних декад в большинстве развитых стран. Известно, что наличие СД является одним из важнейших фактором риска, как развития, так и прогрессирования ИБС, что зачастую требует наряду с профилактическими и консервативными подходами в лечении применение методов реваскуляризации миокарда, одним которых является коронарное стентирование. Между тем, независимо от стратегии лечения в этой группе пациентов часто имеет место прогрессирование атеросклероза, ведущее к развитию неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В последние годы убедительно

продемонстрировано, что сочетания факторов риска, таких как инсулинорезистентность, дислипидемия и хроническое аутоиммунное воспаление, являются патогенетической основой прогрессирования коронарного атеросклероза

В связи с этим имеется необходимость определения надежных предикторов, прогрессирования атеросклероза, а также развития рестнозов у пациентов с ИБС и СД 2 типа, подвергшихся коронарному стентированию.

В качестве потенциального предиктора нестабильности атеросклеротической бляшки рассматривается липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2 (Лп-ФЛА2). Установлено, что повышение уровня Лп-ФЛА2 сопряжено с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС. В ряде клинических исследований показано, что повышение Лп-ФЛА2 в крови может рассматриваться не только, как маркер внутрисосудистого воспаления, но и как предиктор высокого риска неблагоприятных коронарных событий и сердечно–сосудистой смертности, в частности в общей популяции больных ИБС после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), а также у лиц, страдающих СД 2 типа, у пациентов, перенесших трансплантацию сердца, у пожилых людей.

Так же в качестве еще одного потенциального предиктора нестабильности атеросклеротической бляшки рассматривается резистин - специфический фактор, секретируемый адипоцитами. У человека повышенная экспрессия резистина объяснялась патогенетической взаимосвязью ожирения и СД 2 типа с инсулинорезистентностью. Ранее была высказана гипотеза о том, что гиперрезистенимия является значимым прогностическим маркером развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС, ассоциированной СД 2 типа. Тем не менее, физиологическая роль резистина в развитии атеросклероза остается пока не изученной.

Точное значение повышения сывороточного уровня Лп-ФЛА2 и резистина, а также их связь с риском неблагоприятных событий после планового чрескожного коронарного вмешательства в особой когорте больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа, не определены. Между тем уточнение наличие предикторoной роли этих молекул является актуальной задачей для улучшения стратификации риска пациентов с ИБС и СД 2 типа после коронарного стентирования.

Кроме того, известным фактором развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий является наличие распространенного атеросклероза, механизмы возникновения которого как мультифокального процесса остаются малоизученными. В настоящее время представляется актуальным изучение взаимосвязи конвенционных и неконвенционных факторов риска у больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа, и оценить поражение периферических артерий как независимого предиктора развития нежелательных сердечно-

сосудистых осложнений у этой когорты пациентов после проведение коронарного стентирования.

В данное работе запланировано изучение прогностической роли как биохимических (Лп-ФЛА2, резистин), так и фенотипических (мультифокальный атеросклероз) маркеров развития неблагоприятный сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС и СД 2 типа, подвергшихся коронарному стентированию. Данная группа пациентов уже по определению относится к группе очень высокого риска, но даже она неоднородна, поскольку внутри нее существуют пациенты с максимальным риском сердечно-сосудистых осложнений. Ранняя идентификация этих лиц при помощи валидированных предикторов поможет обеспечить им необходимый уровень врачебного контроля и предотвратить развитие новых сосудистых катастроф и снизить показатели сердечно-сосудистой смертности, что является наиболее актуальной задачей современного здравоохранения.

Другой важной задачей является оптимизация подходов к консервативной терапии пациентов с ИБС в сочетании с СД 2 типа, у которых было выполнено коронарное стентирование. Одним из важных элементов лечения является блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что особенно важно при сопутствующей артериальной гипертензии и сердечной недостаточности. Два класса препаратов: иАПФ и АРАII традиционно используются с целью блокады РААС. Кроме того, для представителей обоих классов показано их положительное влияние на показатели углеводного обмена, инсулинрезистентности, ожирения, включая такой его компонент как резистин. Однако в настоящий момент недостаточно данных по прямому сравнению эффективности иАПФ и АРАII в терапии пациентов с ИБС и СД 2 типа. Поэтому проведение в рамках настоящей работы исследования по сравнению различных режимов блокады РАСС является, безусловно, важным и актуальным, поскольку оно будет способствовать определению оптимальной тактики лечения такой тяжелой группы пациентов как больные ИСБ, ассоциированной с СД 2типа, перенесших коронарное стентирование.

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

Автором выполненной диссертационной работы впервые показано, что повышенный уровень в крови Лп-ФЛА2 не только свидетельствует о повышенном риске повреждения атероматозной бляшки, но и может прогнозировать высокую степень риска рестонозирования стентов после коронарной реваскуляризации, а также характеризовать

степень прогрессирования коронарной и сердечной недостаточности у пациентов с ИБС и СД 2 типа, подвергшихся коронарной реваскуляризации.

Были получены новые данные, свидетельствующие о том, что повышение уровня в крови резистина является независимым биомаркером рестеноза коронарных стентов у больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа.

Автором диссертационной работы предложен алгоритм прогнозированию неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и стратификации риска развития коронарной и СН с использованием новых биомаркеров Лп-ФЛА2 и резистина. Проведена оценка патогенетической значимости данных маркеров во взаимосвязи с гиперинсулинемией, тканевой инсулинорезистентностью и постпрандиальной гипергликемией как при прогрессировании коронарной недостаточности, так и при рестенозировании имплантированных ранее стентов.

Впервые было установлено, что у особой когорты больных с рецидивами стенокардии после имплантации стентов высокий плазменный уровнь Лп-ФЛА2 ассоциировался с повышенной тканевой инсулинорезистентностью.

Автором показано, что Лп-ФЛА2 и резистин имеют явное преимущество перед гликозилированный гемоглобином и инсулина крови в отношении прогнозирования неблагоприятного течения ИБС после успешно выполненной эндоваскулярной коронарной реваскуляризации.

Получены новые данные об эквивалентной безопасности и эффективности в плане улучшения качества жизни, увеличения физической толерантность, снижения тканевой инсулинорезистентности применения блокаторов АТ1-рецепторов ангиотензина II валсартана или телмисартана и иАПФ фозиноприла у пациентов ИБС, ассоциированной с СД 2 типа на фоне развития умеренной ХСН.

Степень обоснованности и достоверности полученных результатов

Автором проведено подробное изучение проблемы исследования, что позволило сформулировать аргументированные задачи и цель исследования. В соответствии с дизайном 165 пациентов было рандомизировано в исследование. Коронароангиография и стентирование (максимально полная реваскуляризаци) проводились исходно и через 12 месяцев. Сроки наблюдения составили от 12 до 36 месяцев.

В качестве инструментов клинического обследования для решения поставленных задач применены самые современные методы диагностики, среди которых коронароангиография, суточное мониторирование артериального давления, электрокардиограмма, велоэргометрия, ультразвуковое исследование сердца. Лабораторная диагностика включала определение уровня глюкозы, иммунореактивного

инсулина, гликированного иммуноглобулина, липидный спектр, рассчитывался индекс инсулинорезистентности HOMA-IR. Также определялось содержание в крови Лп-ФЛА2 и резистина. Полученные в ходе исследования данные подверглись детальному анализу с использованием современного приложения «Statistica10.0». Научные положения и выводы сформулированы в соответствии с поставленными задачами и целью.

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

Значимость полученных результатов для науки и практики

Научно-практическая значимость диссертационной работы Насрашвили Н.В. оправдана полученными уникальными данными о предикторoной роли новых биомаркеров и мультифокального атеросклероза в прогнозировании риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в том числе связанных с рестнозом ранее стентированных коронарных артерий, у лиц с ИБС, ассоциированной с СД 2 типа. Важным результатом явилось определение уровней Лп-ФЛА2 и резистина, при повышении которых с максимальной прогностической значимостью можно говорить о высоком риске сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, были успешно апробированы патогенетически обоснованные лечебные подходы, связные с ингибирование активности РААС, при терапии данной группы пациентов.

Полученные данные позволяют проводить дополнительную стратификацию риска и среди пациентов с ИБС и СД 2 типа, которым планируется проведение коронарного стенитрования с целью выявления лиц с максимальным риском последующих сердечно-сосудистых осложнений, включая рестнозы в установленных стентах. Использование изученных в данной работе новых предикторов позволит заранее идентифицировать пациентов нуждающихся в особо тщательном врачебном контроле, лечении, в том числе, как было показано автором диссертации, с применением блокаторов РААС, с целью эффективной вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Общая оценка диссертации

Диссертация изложена на 160 страницах машинописного текста, состоит из введения и таких глав как обзор литературы, материалы и методов, и результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендаций и библиографический указатель литературы. Работа иллюстрирована 39 рисунками, содержит 23 таблиц. Указатель литературы включает 76 отечественных и 125

иностранных источника. В первой главе работы подробно освещена проблема, представляющая научный интерес, детально описаны роли исследуемых биомаркеров Лп-ФЛА2 и резистина в патогенезе атеросклероза и внутрисосудистого воспаления, приведены данные, свидетельствующие о потенциальной возможности использования данных молекулы и фактора наличия мультифокального атеросклероза в качестве предикторов неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений, включающих рестенозы коронарных стентов у пациентов с ИБС и СД 2 типа. Кроме того, приведен подробный обзор возможных методов лечения, в том числе дано патогенетическое обоснования применения блокаторов РААС в терапии ИБС, ассоциированной с СД 2 типа.

Вторая глава представлена описанием обследуемой группы больных, изложением дизайна исследования с критериями отбора пациентов. В этой части работы подробно освещены, используемые в работе диагностические методики, изложены методы статистической обработки данных.

Глава «Результаты исследования» полностью посвящена изложению результатов работы в строгом соответствии с основами статистической обработки данных. Материал изложен последовательно в соответствии с применяемыми методами диагностики и этапами наблюдения. Для упрощения восприятия результатов анализа количественные показатели представлены в таблицах и рисунках.

В заключительной главе проведен подробный анализ результатов исследования, подкрепленный данными многочисленных публикаций.

Личный вклад автора

Автор принимал личное участие в постановке цели и задач исследования, разработке методического подхода к их выполнению. Непосредственно автором выполнялось клиническое наблюдение больных на всех этапах исследования. Проведено самостоятельное формирование базы данных, материалы которой были грамотно статистически проанализированы и отражены в работе лично автором. Результаты проведенного исследования изложены в статьях и тезисах и доложены на научных конференциях. Имеется вклад автора в написание патента РФ по теме диссертации.

Рекомендации по использованию результатов исследования и выводов диссертации

Результаты и положения выполненного диссертационного исследования имеют несомненное значение для здравоохранения и должны быть применены в практической

деятельности при стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС и СД 2 типа, подвергающихся коронарному стентированию.

Рекомендовано у пациентов с ИБС и СД 2 типа перед проведением планового коронарного стентирования определение в плазме крови нового маркера - Лп-ФЛА2. Повышение уровня Лп-ФЛА2 более 983,83 нг/мл сопряжено с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений.

Рекомендовано у пациентов с ИБС и СД 2 типа перед проведением планового коронарного стентирования определение в плазме крови нового маркера – резистина. Повышение уровня резистина более 5, 35 нг/мл сопряжено с повышенным риском прогрессирования коронарного атеросклероза и рестеноза стентов.

Рекомендовано у пациентов с ИБС и СД 2 типа перед проведением планового коронарного стентирования оценка периферического атеросклероза, поскольку выявление стенозов не коронарных сосудистых бассейнов от 30% позволяющее выделить группу пациентов с высоким риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов через год после эндоваскулярного вмешательства.

Обоснована возможность эффективной длительной и безопасной профилактической патогенетической терапии с использование иАПФ фозиноприла в дозе 10 мг/сут, блокаторов АТ1-рецепторов ангиотензина II валсартана в дозе 80 мг/сут или телмисартана в дозе 40 мг/сут у больных ИБС, ассоциированной СД 2 типа для профилактики ишемического и/или метаболического ремоделирования миокарда. Показа безопасность и эффективность такой терапии, обеспечивающей улучшение качества жизни, увеличение физической толерантности и снижение тканевой инсулинорезистентности.

Вопросы по фактическому материалу и обсуждению данных рецензируемой работы

1. Одним из основных критериев включения в исследование являлось наличие СД 2 типа. Почему согласно приведенной клинико-демографической характеристике обследованных больных СД 2 типа отмечался у только 87,6% включенных пациентов?
2. В исследования включались пациенты, имеющие ИБС, то есть априори относящиеся к очень высокому риску развития сердечно-сосудистых осложнений. При этом только 37% пациентов получали статины, аспирин и клопидогрел – препараты обязательные к назначению у данной группы больных. Могли ли отсутствие у части пациентов подобранной патогенетической терапии повлиять на

результаты исследования, в первую очередь на развитие, оцениваемых в работе сердечно-сосудистых осложнений?

3. Все пациенты, включенные в исследование имели ХСН II (68,5%) или III ФК (31,5%), а значит должны были получать иАПФ или АРАII – препараты первой линий при наличии ХСН. Однако, согласно приведенным исходным характеристикам лишь 66,7% получали иАПФ. Могло ли это обстоятельство повлиять на различие в частоте сердечно-сосудистых осложнений, выявленное при межгрупповых сравнениях по уровню резистина, Лп-ФЛА2, наличию мультифокального атеросклероза? Каким образом, учитывалась предшествующая терапия иАПФ при рандомизации в группы лечения валсартаном, телмисартаном и фозиноприлом?

Заключение

Диссертационная работа Насрашвили Натальи Всеволодовны «Инновационные подходы стратификации риска и прогнозирования сердечно - сосудистых осложнений у больных СД 2 типа, подвергшихся эндоваскулярной коронарной реваскуляризации, вторичная профилактика», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 – кардиология и 14.01.04 – внутренние болезни, является законченной квалификационной научно-исследовательской работой, в которой решены актуальные научно-практические вопросы кардиологии и внутренних болезней по определению надежных предикторов, прогрессирования атеросклероза, а также развития рестнозов у пациентов с ИБС и СД 2 типа, подвергшихся коронарному стентированию.

Кроме того, в работе проведено исследования по сравнению различных режимов блокады РАСС, что является, безусловно, важным ее фрагментом, поскольку способствует определению лечебной стратегии, направленной на профилактику ишемического и метаболического ремоделирования миокарда, что особенно актуально для пациентов ИСБ, ассоциированной с СД 2типа, перенесших коронарное стентирование.

Диссертационная работа по своей актуальности, объему выполненных исследований, новизне полученных данных, теоретической и практической значимости соответствует требованиям п.9 «Положение ВАК о присуждении ученых степеней» от 24сентября 2013 г. №842 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. №335; от 02.08.2016 г. №748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 – кардиология и и 14.01.04 – внутренние болезни, медицинские науки.

Отзыв на диссертацию составлен д.м.н., профессором Гафаровым Валерием Васильевичем, заведующим лабораторией психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, к.м.н Бажаном Степаном Сергеевичем, с.н.с. научно-инновационного отдела. Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на заседании лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины - филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» № 8 «07» ноября 2017 г

На обработку персональных данных согласны.

Гафаров Валерий Васильевич
д.м.н., профессор
Заведующий лаборатории психологических
и социологических проблем терапевтических
заболеваний НИИ терапии и профилактической
медицины - филиал Федерального исследовательского
центра "НИИ цитологии и генетики" Сибирского
отделения Российской академии наук
630089, г.Новосибирск, ул.Б.Богаткова 175/1
Skype: vvgafarov
E-mail:valery.gafarov@gmail.com
+7 9138920003

Бажан Степан Сергеевич,
кандидат медицинских наук
(14.01.05-кардиология, 14.01.13- лучевая диагностика, лучевая терапия),
Старший научный сотрудник научно-инновационного отдела
НИИТПМ - филиал ИЦиГ СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1
Тел. (383) 373-09-81, e-mail: niitpm.office@gmail.com

ОТДЕЛ КАДРОВ

Подпись В.В. Гафарова и С.С. Бажана
удостоверяю специалист по
кадрам Прийдак М.В.