ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ИМЕНИ В. А. АЛМАЗОВА»**
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

197341, Россия
Санкт-Петербург,
ул. Аккуратова, 2

Тел. +7 (812) 702-37-30
Факс +7 (812) 702-37-01
e-mail: fmrc@almazovcentre.ru

18.10.2017 № 02-05-7716/17

на № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель генерального директора
по научной работе Федерального
государственного бюджетного
учреждения «Национальный
медицинский исследовательский центр
имени В.А. Алмазова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор
член-корреспондент РАН

_____ А.О. Конради

«18» 10 2017 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Сваровской Аллы Владимировны на тему «Прогнозирование кардиоваскулярных осложнений у больных ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию, роль биомаркеров», представленную на соискание ученой степени доктора наук по специальности: 14.01.05 – кардиология (медицинские науки)

Актуальность темы и ее связь с планами развития медицинской науки и здравоохранения

Диссертационная работа Сваровской А.В. посвящена одной из наиболее актуальных и социально значимых проблем современной клинической кардиологии – улучшению ранней персонифицированной диагностики, оценке особенностей развития коронарной и хронической сердечной недостаточности (ХСН) в популяции пациентов повышенного кардиоваскулярного риска, ассоциированных с сахарным диабетом 2-го типа.

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что в настоящее время в экономически развитых странах и в России чрезвычайно актуальны две медико-социальные проблемы, определяющие доминирующие причины инвалидизации и смертности: сердечно-сосудистые заболевания, прочно удерживающие лидирующие позиции развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий, и сахарный диабет 2 типа (Оганов Р.Г., 2012; Карпов Р.С., 2015; Шляхто Е.В., 2011-2015; A.J.Camm et al., 2011). Анализ современной литературы, касающийся эффективности эндоваскулярной коронарной реваскуляризации у пациентов с СД 2-го типа, отягощенных ХСН со сниженной сократительной способностью миокарда, свидетельствует, что эта тяжелая категория пациентов, как правило, исключается из длительных проспективных исследований. Количество рандомизированных клинически контролируемых исследований (РКИ) и больших мета-анализов, посвященных проблеме реваскуляризации ишемизированного миокарда со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) у пациентов с СД 2 типа, явно недостаточно или в подобные РКИ включаются пациенты с сохраненной ФВ ЛЖ.

Раскрытие патогенетической роли различных биомаркеров, ассоциированных с инсулинорезистентностью, профицитом медиаторов воспаления, адипокиновым дисбалансом с нарушениями постпрандиальной гликемии, липидтранспортной функцией крови и состоянием инотропной функции ишемизированного миокарда, имеет важное значение в понимании патофизиологии коморбидной патологии, представленной ИБС, СД 2-го типа и ХСН. Молекулярно-биохимические и коронароангиографические исследования, доступные в настоящее время в клинике, открывают широкие возможности для стратификации риска развития неблагоприятных кардиоваскулярных исходов, позволяют объективно оценивать перспективы лечения и, тем самым, открывают новые возможности эффективного восстановительного лечения пациентов, направленные на улучшение качества жизни и отдаленного прогноза больных ИБС и СД 2-го типа.

С этих позиций, тема исследования, целью которого явилось изучение предикторов кардиоваскулярных осложнений у больных ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию, оценка роли биомаркеров, оптимизация подходов к терапии, направленной на вторичную профилактику неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, является актуальной и своевременной.

Выполненная диссертационная работа является фрагментом НИР 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". Исследование поддержано двумя грантами: Грант в области медицины и междисциплинарных областей знаний по номинации «Клиническая медицина» (2008 г.) и Грант Президента РФ МК-4566.2010.7 для поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук и их научных руководителей прикладного научного исследования «Молекулярно-метаболические и иммунные механизмы развития коронарной и сердечной недостаточности у больных ИБС, отягощенной сахарным диабетом типа 2, перенесших коронарную реваскуляризацию; возможности медикаментозной коррекции» (2010 г.).

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

Автором при длительном (5 лет) проспективном клиническом исследовании с использованием информативных клинико-функциональных методов (включая ЭХОКГ, использование тестов физической толерантности по данным велоэргометрии, соответствующих лабораторных биохимических исследований состояния инсулинорезистентности, адипокинового

дисбаланса, метаболизма глюкозы, липидтранспортной функции крови с оценкой провоспалительных факторов сосудистой стенки и стабильности атероматозных бляшек в коронарных артериях) изучены патогенетические механизмы ишемического ремоделирования миокарда ЛЖ, с оценкой классических конвенционных и малоизученных неконвенционных факторов риска коронарной и сердечной недостаточности, степени тяжести эндотелиальной дисфункции. Определена эффективность эндоваскулярной коронарной реваскуляризации ишемизированного миокарда у больных ИБС, коморбидной с СД 2-го типа на фоне манифестной ХСН со сниженной ФВ ЛЖ по данным 5-летнего проспективного исследования. Установлено, что эндоваскулярная коронарная реваскуляризация обеспечивет 5-летнюю выживаемость больных с коморбидной патологией, представленной ИБС, СД 2-го типа и ХСН, достигающую 86,6%, свидетельствуя тем самым о высокой эффективности используемой технологи восстановительного лечения в особых группах больных повышенного риска. Показано, что у больных ИБС, осложненной ХСН со сниженной ФВ ЛЖ на фоне СД 2-го типа через 12 мес. проспективного наблюдения после эндоваскулярной коронарной реваскуляризации в 40% случаев регистрировались эпизоды гипогликемии, которые ассоциируются с развитием неблагоприятных кардиоваскулярных событий, в частности, прогрессированием атеросклероза нативных коронарных артерий, а через 3-5 лет наблюдения – декомпенсация ХСН.

Установлено, что уровень в крови ЛП-ФЛА2, превышающей 983,3 нг/мл отражает повышенный риск развития кардиоваскулярных осложнений (чувствительность теста 80%, специфичность 100%). Идентифицированы количественно биомаркеры, имеющие важное прогностическое значение для стратификации риска развития инсулинорезистентности у больных ИБС и СД 2 типа в течение 12 месяцев после перенесенной эндоваскулярной коронарной реваскуляризации - адипокин-резистина, аполипопротеина-В, ИЛ-6, инсулин, ФНОα, гомоцистеин и эндотелин. Важными являются данные оценки ассоциации повышенной экспрессии биомаркера

адипокиновой дисфункции – резистина, превышающей его уровень в крови 5,35 нг/мл, с возрастанием риска развития неблагоприятных кардиоваскулярных осложнений и смертности. Установлена патогенетическая взаимосвязь между важнейшим метаболическим индексом состояния углеводного обмена – индексом инсулинорезистентности HOMA-IR и ИЛ-6, атерогенными показателями липидного профиля (ОХС, ХС ЛПНП, апо-В, соотношением апо-В/апо-А1), с инсулинемией, а также с базальной и постпрандиальной гликемией. Вызывают большой интерес установленные автором взаимосвязи эффективности длительной (12 месяцев) профилактической терапии статинами, ассоциируемой с существенным высокодостоверным снижением концентрации в крови ЛП-ФЛА2, отражавшим улучшение отдаленного прогноза и явное снижение риска высокой преждевременной смертности у пациентов с рассматриваемой коморбидной патологией.

Автор убедительно продемонстрировал, что пациенты с ИБС и СД 2-го типа представляют особую популяцию высокого риска развития коронарной и сердечной недостаточности, а также рестенозирования стентов после коронарной реваскуляризации, поэтому именно эти пациенты с коморбидной патологией составляют, прежде всего, приоритетную группу диспансерного наблюдения с организацией эффективных целевых профилактических мероприятий, направленных на улучшение качества жизни и предотвращение у них исключительно высокой преждевременной смертности.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений диссертации

Достоверность научных результатов обоснована высоким методическим уровнем работы, достаточным объемом клинико-функциональных, коронаро-ангиографических и биохимических исследований в процессе длительного (5 лет) клинически контролируемого проспективного наблюдения за 267 больными ИБС, СД 2-го типа, ХСН с

сохраненной или сниженной ФВ ЛЖ; все пациенты перенесли эндоваскулярную коронарную реваскуляризацию посредством имплантации стентов. Диагноз тщательно верифицировался в процессе проспективного наблюдения данными ЭхоКГ, показателями метаболизма углеводного и адипокинового обмена, липидтранспортной функции крови. Определялись наиболее информативные в клинической кардиологии биохимические биомаркеры с идентификацией взаимосвязи повышенной экспрессии таковых с эволюцией развития коронарной и сердечной недостаточности, с состоянием стабильности атероматозных бляшек и риском коронарного рестенозирования (подтвержденного данными коронароангиографии).

Репрезентативность распределения клинического материала по группам вмешательства представляется корректной. Число пациентов в анализируемых группах достаточно для получения достоверных результатов и обоснованных выводов. Распределения больных по итогам 5-летнего проспективного наблюдения в группы с благоприятным и неблагоприятном течение коморбидной кардиоваскулярной патологии представляются вполне обоснованными.

Использование современных высокоинформативных методов статистического анализа, тщательное, продуманное количественное сопоставление полученных результатов исследования, касающихся патогенетических механизмов ишемического ремоделирования миокарда, коронарной и СН, эндотелиальной дисфункции, воспаления сосудистой стенки и нестабильности атероматозной бляшки, ассоциированные с коронарными рестенозами после эндоваскулярной реваскуляризации, изменений качества жизни, возрастания степени риска развития неблагоприятных кардиоваскулярных событии и преждевременной смертности – позволили установить ряд новых, важных научных факторов и положений, имеющих большую теоретическую и существенную практическую ценность для клинической кардиологии.

Результаты обработки первичной документации, и в целом проведенного исследования, нашли отражение в таблицах и рисунках, свидетельствующих о степени обоснованности, достоверности и доказательности выводов, практических рекомендаций и основных положений, сформулированных в диссертации.

Значимость полученных результатов исследования для науки и практики.

Результаты исследования обосновывают с новых теоретических позиций на основе новейших достижений клинической кардиологии и клинической патофизиологии, концепцию о тонких молекулярно-метаболических и нейрогормональных механизмах взаимодействия в генезе ишемического ремоделирования, ассоциированного с развитием СД 2-го типа на фоне прогрессирования коронарной и сердечной недостаточности, на фоне инсулинорезистентности, атерогенной дислипидемии, развития эндотелиальной дисфункции с нарастающим риском коронарного рестенозирования после коронарного стентирования, оказывающих существенное влияние на снижение качества жизни и выживаемость пациентов с ИБС с СД 2-го типа. Углубление научных знаний по рассматриваемой актуальной и социально значимой проблеме открывает новые возможности ранней диагностики коморбидной патологии, более точного научно - обоснованного прогнозирования и эффективной вторичной профилактики факторов риска в особой популяции повышенного риска.

Автором разработаны оригинальные, математические модели прогноза эндоваскулярной коронарной реваскуляризации у больных ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа с сохраненной или сниженной ФВ ЛЖ, с включением ряда новых биомаркеров, в частности, адипокина резистина, медиаторы воспаления сосудистой стенки и нестабильности атеросклерозной бляшки ЛП – ФЛА2 во взаимосвязи с инсулинорезистентностью и эндотелиальной дисфункцией. Это позволило с высокой вероятностью

(чувствительность 80% и специфичность 100%) прогнозировать степень риска неблагоприятного прогноза у пациентов с коморбидной патологией и выделить особые когорты для целевого диспансерного наблюдения с организацией мероприятий, направленных на профилактику смертности.

Разработанная математическая модель впервые продемонстрировала эффективность вторичной профилактики ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, с использованием аторвастатина и розувастатина. Намечены пути осуществления агрессивной тактики холестеринснижающей терапии с использованием более высоких доз статинов, позволяющих обеспечить дополнительное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений и улучшение прогноза жизнедеятельности.

Общая характеристика диссертации

Диссертация Сваровской А.В. представляет собой законченный труд, в котором полностью достигнуты поставленные цель и задачи исследования. Она изложена в классической форме на 316 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, методической главы, главы собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 177 отечественных и 403 иностранных источника. Работа проиллюстрирована 43 таблицами и 69 рисунками.

Объем исследований и уровень методического обеспечения высоки, соответствуют конкретно поставленным задачам исследования, объективно вытекают из современного состояния развития научной проблемы на мировом уровне, обоснованы подходами к ее решению, а также тщательным анализом литературы.

Выводы диссертации убедительно аргументированы и достаточно представлены в 22 публикациях в журналах и изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации. Получено 2 патента на изобретения и 2 гранта.

Диссертация подготовлена на должном научном и методическом уровне, соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Автореферат оформлен в соответствии с требованиями, отражает основное содержание диссертации и научных публикаций, раскрывает положения, выносимые на защиту.

Рекомендации по использованию результатов исследования и выводов диссертации

Полученные автором новые научные данные могут быть рекомендованы для использования в кардиологических отделениях стационаров, в качестве объективных, надежных критериев оценки индивидуального прогноза течения коморбидной патологии, представленной ИБС с СД 2-го типа и ХСН.

Новые научные данные и выводы диссертации целесообразно использовать в качестве лекционного материала, на практических занятиях со студентами лечебных факультетов медицинских вузов, с курсантами последипломного образования, клиническими ординаторами и аспирантами.

Вопросы и замечания к работе.

В ходе изучения диссертационной работы Сваровской А.В. возникли следующие вопросы:

1. Каким документом руководствовался автор, назначая двойную антитромбоцитарную терапию пациентам на срок не менее 12 месяцев после планового эндоваскулярного лечения (с.67)? Как это сочеталось с варфарином, который назначался 32% больных?
2. Что имеет в виду автор на стр.95, говоря о рецидивах стенокардии в 47,82%-43,30% случаев и 63-58% выживаемости у наблюдаемых пациентов через 12 месяцев после эндоваскулярного вмешательства? С чем связаны такие неблагоприятные исходы?

В качестве замечания к работе следует отметить:

1. По тексту второй главы нечетко сформулирован дизайн исследования, неясно, каким образом включались больные (последовательный регистр?), нет сведений о рандомизации при оценке эффектов аторвастатина и розувастатина, нет анализа дозозависимых эффектов препаратов.
2. Список литературы представлен 580 источниками, однако, большинство работ датированы концом 2010 года.

Представленные вопросы носят дискуссионный характер, замечания в целом не снижают положительного мнения о работе.

Заключение

Диссертация Сваровской Аллы Владимировны «Прогнозирование кардиоваскулярных осложнений у больных ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию, роль биомаркеров», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.05 – кардиология, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная проблема современной кардиологии по прогнозированию 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 требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (в редакциях от 21.04.2016 г. №335;

от 02.08.2016 г. №748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор – Сваровская Алла Владимировна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.05 – кардиология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании Ученого совета Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 8 от «9» октября 2017 года.

Заведующий научно-исследовательским
отделом ишемической болезни сердца
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор А.В. Панов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 197341, г. Санкт-Петербург, улица Аккуратова, д. 2
Телефон: +7 (812) 702-68-16; +7 (812) 702-37-00; +7 (921) 306-82-49
e-mail: fmrs@almazovcentre.ru
Web-сайт: www. almazovcentre.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора Панова Алексея Владимировича заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор А.О. Недошивин