

УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор
Федерального государственного
бюджетного учреждения
«Национальный медицинский
исследовательский центр
кардиологии» Министерства
здравоохранения Российской
Федерации (ФГБУ «НМИЦ
Кардиологии» Минздрава
России), д.м.н., профессор,
академик РАН Бойцов С.А.
«06» декабря 2021 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы Толмачевой Анастасии Александровны «Прогностические факторы инфаркта миокарда при сахарном диабете 2 типа», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология

Актуальность темы диссертационной работы

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) несмотря на успехи современной медицины, сохраняет лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности населения во всем мире. Главную роль среди клинических форм ИБС в данном вопросе занимает острый инфаркт миокарда (ИМ). Хорошо известны факторы риска развития и неблагоприятного исхода ИМ, это возраст, дислипидемия, курение и ряд других. Что же касается коморбидной

патологии, здесь особое внимание уделяется проблемам нарушения углеводного обмена. Сахарный диабет (СД) 2 типа увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые в свою очередь являются основными причинами смертности пациентов данной группы, в 3-4 раза по сравнению с общей популяцией. Меры первичной и вторичной профилактики СД 2 типа и его осложнений известны, тем не менее, пациентов с данной патологией становится только больше. За последние два десятилетия заболеваемость СД 2 типа в мире увеличилась в три раза. По данным международной диабетической ассоциации ожидается дальнейшее увеличение количества пациентов с СД 2 типа и, соответственно, с наличием ССЗ, в том числе ИМ. В связи с этим, особый интерес представляют исследования, направленные на выявление новых факторов, использование которых позволит улучшить прогнозирование риска развития и неблагоприятного исхода ИМ, как в ближайшем, так и отдаленном прогнозе, у пациентов с СД 2 типа. Перспективным направлением является изучение молекулярно-генетических маркеров. Изучение таких генетических факторов, как например, полиморфизм rs11212617 гена ATM, rs2464196 гена HNF1A представляется важным, поскольку продукты данных генов участвуют в патологических процессах, приводящих к развитию ИМ и СД 2 типа. Научные публикации о связи представленных полиморфных вариантов с риском развития ИМ у больных СД 2 типа немногочисленны и противоречивы. Таким образом, диссертационное исследование Толмачевой А.А., посвященное изучению прогностических факторов, в том числе молекулярно-генетических маркеров, в отношении риска развития и неблагоприятного исхода ИМ у больных СД 2 типа, представляется крайне актуальным.

Связь диссертационной работы с планами соответствующих отраслей науки

Диссертация Толмачевой А.А. выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России «Влияние различных стратегий лечения с использованием молекулярно-генетических маркеров на отдаленные исходы острого коронарного синдрома», номер регистрации АААА-А18-118030790009-4, при финансовой поддержке гранта Пфайзер «Новые прогностические маркеры фибрилляции предсердий у пациентов с острым инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2 типа» №63312535.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Толмачева А.А. с помощью комплекса высокоинформативных методов установила, что носительство генотипа АА полиморфизма rs2464196 гена HNF1A (хромосома 12q24.31) увеличивает риск развития острого инфаркта миокарда у больных СД 2 типа в 3 раза, носительство генотипа СС полиморфизма rs11212617 гена ATM (хромосома 11q22.3), наоборот, выполняет условно протективную функцию.

Диссертант использовала современный статистический анализ, что позволило разработать математическую модель прогнозирования вероятностного риска развития ИМ у больных СД 2 типа. В разработки модели проведена оценка более 100 факторов, в том числе молекулярно-генетических маркеров. В окончательную модель вошли пол пациента, курение, количество гемодинамически значимых стенозов венечных артерий, хроническая болезнь почек 3а-4 стадии, диабетическая ретинопатия, периферическая полинейропатия, применение инсулина короткого и длительного действия. При апробации модели на независимой выборке пациентов была подтверждена ее высокая прогностическая ценность. Для удобства использования разработанной модели в широкой клинической

практике, улучшения прогнозирования развития ИМ, соответственно, влияния на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность данная модель была запрограммирована в табличном процессоре Excel.

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

Диссертационная работа Толмачевой А.А. выполнена на высоком научно-методическом уровне, написана профессиональным языком. Цель и задачи в научной работе сформулированы четко. Объем выборки достаточный, а именно 231 пациент (115 больных из основной группы и 116 больных группы сравнения). Диссертационная работа выполнена на современном сертифицированном оборудовании. Высококачественные лабораторные исследования проведены в лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИ ТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН), что свидетельствуют о высокой достоверности полученных результатов. Для обработки полученных данных использовались адекватные современные методы статистической обработки материала, обеспечивающие высокую степень достоверности и обоснованность результатов диссертационной работы.

Научные положения и выводы основаны на фактических данных, полученных лично автором в ходе выполнения диссертационного исследования. Четко аргументированы благодаря анализу полученных результатов и данных мировой литературы. Выводы полностью раскрывают цель и задачи диссертационной работы. Практические рекомендации, сформулированные в работе, в полной мере отражают результаты диссертационного исследования, логично представлены и применимы в

клинической практике. Материалы диссертации нашли отражение в 16 научных работах, были представлены и обсуждены на научных конференциях регионального и всероссийского уровня. Таким образом, достоверность и обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации Толмачевой А.А., сомнений не вызывают.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Полученные автором результаты имеют наряду с теоретическим значением несомненную научно-практическую направленность. Так, в результате проведенного диссертационного исследования представлена комплексная оценка клинических, лабораторных, в том числе молекулярно-генетических, инструментальных данных, их влияние на развитие, течение и отдаленный прогноз ИМ у больных СД 2 типа.

На основании полученных результатов автором разработана и апробирована на независимой выборки математическая модель определения вероятностного времени развития инфаркта миокарда в сочетании с СД 2 типа. Для удобства использования математической модели в клинической практике данная модель преобразована в табличном процессоре Excel в виде калькулятора. Для автоматического расчета прогнозируемого времени до развития инфаркта миокарда у пациентов с СД 2 типа в калькулятор вносятся следующие данные: пол пациента, возраст, курение, наличие осложнений СД 2 типа (периферическая полинейропатия, ретинопатия), наличие ХБП 3а-4 стадии, гемодинамически значимое поражение коронарных артерий, данные о сахароснижающей терапии, а именно факт включение инсулина короткого и длительного действия в схему лечения.

Доказана роль молекулярно-генетических маркеров - rs2464196 гена гена HNF1A, rs11212617 гена ATM. Носительство генотипа AA полиморфизма rs2464196 увеличивает риск развития острого ИМ у больных СД 2 типа в 3,1 раза в общей группе больных СД 2 типа, в 9,7 раз среди

женщин, страдающих СД 2 типа. Носительство генотипа СС полиморфизма rs11212617 гена АТМ выполняет условно протективную роль в отношении развития ИМ.

В работе представлены данные о годовых исходах ИМ в сочетании с СД 2 типа: наличие СД увеличивает риск летального исхода пациентов в 7,9 раз по сравнению с пациентами, не имеющими в анамнезе СД 2 типа. Эти данные показывают, что, не смотря на качественную и полную коронарную реваскуляризацию, у пациентов с СД 2 типа значительно выше сердечно-сосудистые риски, соответственно изучение прогностических факторов развития ИМ представляет большую научно-практическую ценность.

Результаты диссертационной работы представляют интерес в области кардиологии, терапии, генетики, могут быть использованы в работе научно-исследовательских коллективов, в учебном процессе при обучении студентов, ординаторов и аспирантов медицинских высших учебных заведений, последипломном образовании врачей. Практические рекомендации, сформулированные в диссертации, могут служить руководством в работе широкого круга специалистов: терапевтов, кардиологов, генетиков.

Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебный процесс ГБУЗ НСО ГKB №1, в учебный процесс кафедры факультетской терапии им. Г.Д. Залесского ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России при обучении студентов, клинических ординаторов, аспирантов.

Оценка содержания и завершенности диссертации

Диссертационная работа написана в традиционном стиле, включает обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных данных, заключение, выводы, практические рекомендации, список условных сокращений, список литературы и иллюстративного материала. Диссертация изложена на 150 страницах машинописного текста, иллюстрирована 16 таблицами и 4

рисунками. Список цитируемой литературы включает 216 источников, из них 53 российских и 163 зарубежных, опубликованных в течение последних 5 лет.

Дизайн исследования продуманный и корректный. Методы лабораторной и инструментальной диагностики современные и разнообразны. Результаты диссертационной работы корректно оформлены, верифицированы при помощи современных методов статистического анализа, что позволяет вместе с достаточным объемом клинического материала считать полученные данные крайне убедительными. Выводы, положения и практические рекомендации, обоснованы, структурированы и подтверждены достаточным объемом выполненных исследований, полностью соответствуют цели и задачам исследования.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно провел обзор современной мировой литературы, что определило направление и структуру исследования. Автор самостоятельно проводил осмотр пациентов, принимал участие в интерпретации данных лабораторно - инструментального обследования. Совместно с сотрудниками лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний автором выполнены и интерпретированы результаты генетического тестирования, На основании полученных данных провел статистическую обработку, анализ и интерпретацию результатов, которые положены в основу положений, выводов и практических рекомендаций. В соавторстве написаны и опубликованы печатные работы в журналах перечня ВАК, создана и зарегистрирована база данных.

Печатные работы

Автор имеет достаточное количество печатных работ - 16, из них 3 статьи, опубликованных в научных журналах и изданиях, рекомендованных

перечнем высшей аттестационной комиссии Российской Федерации, 2 свидетельства о государственной регистрации базы данных.

Соответствие диссертационной работы специальности.

Диссертация Толмачевой А.А. полностью соответствует указанной специальности 3.1.20. Кардиология. Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертации нет.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями «Положения о присуждении ученых степеней», полностью отражает содержание диссертационной работы Толмачевой А.А.

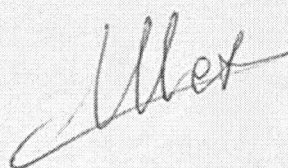
Заключение

Диссертация Толмачевой Анастасии Александровны на тему «Прогностические факторы инфаркта миокарда при сахарном диабете 2 типа», выполненная под руководством д.м.н., доцента Ложкиной Натальи Геннадьевны, д.м.н., профессора Максимова Владимира Николаевича, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальной научная задача по оценке прогностических факторов развития инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа.

По своей актуальности, научной новизне, степени достоверности и практической значимости полученных результатов, полноте и качеству изложения материала представленная диссертационная работа соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. от 01.10.2018, от 20.03.2021), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Толмачева Анастасия Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Настоящий отзыв обсужден и одобрен на заседании межотделенческой конференции Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 14 от «02» декабря 2021г.

Ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук (14.01.05 – кардиология)



Шахнович Р. М.

Подпись ведущего научного сотрудника ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России, доктора медицинских наук, Шахновича Р.М. заверяю. Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России, д.м.н.



Скворцов А.А.

Дата: 06.12.2021г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России). Адрес: 121552, Российская Федерация, г. Москва, улица 3-я Черепковская, д. 15а. Телефон: +7 (495) 414-67-59. e-mail: info@cardioweb.ru