

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Каретниковой Виктории Николаевны на диссертацию Толмачевой Анастасии Александровны «Прогностические факторы инфаркта миокарда при сахарном диабете 2 типа», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

3.1.20. Кардиология

Актуальность темы диссертационной работы

Проблема коморбидной патологии – ишемической болезни сердца (ИБС) и сахарного диабета (СД) 2 типа продолжает находиться на пике актуальности не одно десятилетие. Растущая заболеваемость ИБС, в том числе острым инфарктом миокарда (ИМ), и различными вариантами нарушений углеводного обмена с неоспоримым негативным влиянием последних на течение всех форм коронарной болезни сердца, а также появление новых возможностей эффективного прогнозирования и новых фармакологических воздействий определяют целесообразность дальнейшего научного поиска. Кроме того, есть основания полагать, что нивелирование метаболических факторов риска: ожирения, СД, дислипидемии позволит в целом снизить бремя сердечно-сосудистых заболеваний.

Пациенты с СД 2 типа составляют особую группу риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в частности ИБС, включая инфаркт миокарда. При этом нередкой особенностью диагностики СД 2 типа в условиях острой коронарной патологии является факт его диагностики именно в связи с ИМ, однако только небольшая часть лиц характеризуется дебютом СД на фоне ИМ, в большинстве случаев нарушения углеводного обмена остаются нераспознанной и, соответственно, не коррегированной до развития инфаркта, патологией, которая оказывает существенное неблагоприятное влияние на течение ИБС. В тоже время установленный до

развития ИМ диагноз СД 2 типа не всегда сопровождается эффективным лечением с назначением современных сахароснижающих препаратов, обеспечивающих не только удовлетворительный гликемический контроль, но и положительное влияние на сердечно-сосудистые риски. Также следует отметить появление новых маркеров, включая генетические факторы, оценка которых может существенно повысить эффективность прогнозирования ИМ у больных СД 2 типа, расширить возможности нивелирования неблагоприятных эффектов диабета на ближайшие и отдаленные исходы ИМ. Таким образом, диссертационная работа Толмачевой А.А. посвящена несомненно актуальной проблеме современной медицины – новым возможностям оценки прогноза у пациентов с СД 2 типа в отношении развития ИМ, а также влияния диабета на течение ИБС после ИМ.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа Толмачевой А.А. является самостоятельным научным исследованием, в которое включено достаточное количество пациентов (всего 231 пациент с острым ИМ), а также использованы современные и адекватные поставленным цели и задачам диагностические подходы.

Полученные результаты обработаны с использованием современных методов статистического анализа с помощью программ IBM SPSS Statistic версия 23.0, табличного процессора Excel, авторского калькулятора отношения шансов.

Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертационной работе, подтверждаются результатами анализа научной литературы и собственными данными, полученными диссертантом. Сформулированные автором выводы достаточно полно раскрывают цель научной работы.

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

Автором получена и апробирована на независимой выборке математическая модель прогнозирования вероятностного риска развития ИМ у пациентов с СД 2 типа. Факторами, вошедшими в модель, явились пол пациента, количество гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий, курение, хроническая болезнь почек 3а-4 стадии, диабетическая ретинопатия, периферическая полинейропатия, применение инсулина короткого и длительного действия в составе сахароснижающей терапии.

Впервые продемонстрировано значение молекулярно-генетических маркеров ИМ у пациентов с СД 2 типа - rs11212617 (ген ATM, хромосома 11q22.3), rs2464196 (ген HNF1A, хромосома 12q24.31). Установлено, что носительство генотипа AA rs2464196 увеличивает вероятность развития ИМ в сочетании СД 2 типа, носительство генотипа CC полиморфизма rs11212617, напротив, выполняет условно протективную функцию.

Значимость для науки и практики полученных результатов

В диссертационном исследовании проведена комплексная оценка клинических и лабораторно-инструментальных, в том числе молекулярно-генетических, данных с последующим применением современных методов статистического анализа, что позволило установить влияние традиционных и молекулярно-генетических факторов на развитие, течение и отдаленный прогноз ИМ у больных СД 2 типа.

Практическая значимость научной работы заключается в применении калькулятора прогнозирования вероятностного времени развития ИМ у больных СД 2 типа. А также молекулярно-генетического тестирования с

целью оценки носительства генотипов полиморфизма rs2464196 гена HNF1A. Практические рекомендации внедрены в клиническую практику.

Оценка содержания и завершенности диссертации

Диссертация написана в традиционном стиле, изложена на 150 страницах машинописного текста и включает 4 главы («Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Собственные результаты», «Обсуждение результатов»), а также заключение, выводы, практические рекомендации, список условных сокращений, список литературы и иллюстративного материала. Библиография представлена 216 источниками, из них 53 российских и 163 зарубежных, опубликованными в течение последних пяти лет. Диссертационная работа иллюстрирована 16 таблицами и 4 рисунками.

В обзоре литературы автор приводит сведения о современных особенностях сочетания СД и ИМ, а также подробно анализирует информацию о молекулярно-генетических факторах, имеющих потенциальное значение для прогнозирования развития ИМ у пациентов с СД 2 типа. Диссертант рассматривает полногеномные ассоциативные исследования, в том числе по изучению риска развития ИМ у больных СД 2 типа. Автор хорошо ориентирована в современной литературе по изучаемой тематике, о чем свидетельствует последовательное и убедительное изложение материала.

В главе «Материалы и методы» автором подробно описаны критерии включения и исключения, общая характеристика пациентов, дизайн исследования, клинико-инструментальные, лабораторные и статистические методы исследования.

В главе 3 последовательно представлены результаты собственного исследования, которые в достаточной мере иллюстрированы таблицами и рисунками.

В главе 4 диссертант сопоставляет полученные результаты собственного исследования с данными отечественной и зарубежной литературы. Приводит факты, подтверждающие значимость диссертационной работы.

В Заключении автор последовательно резюмировала наиболее важные аспекты проведенного исследования.

Выводы и практические рекомендации основаны на анализе полученного материала и соответствуют поставленным задачам, структурированы и обоснованы.

Результаты диссертационного исследования представлены в 16 публикациях, среди которых 3 статьи в научных журналах и изданиях, рекомендованных перечнем высшей аттестационной комиссии Российской Федерации, для публикации основных результатов диссертационных работ и 2 свидетельства о государственной регистрации базы данных.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней» и полностью отражает содержание диссертационной работы соискателя Толмачевой А.А.

Соответствие работы специальности.

Диссертационная работа Толмачевой А.А. полностью соответствует указанной специальности 3.1.20. Кардиология.

Принципиальных замечаний к диссертации нет.

При тщательном знакомстве с материалом и общем положительном впечатлении о научной работе возник ряд вопросов.

1. Проведена ли оценка достижения индивидуального целевого значения гликированного гемоглобина в прогнозировании развития инфаркта миокарда и оценке годовых исходов?

2. Как, на Ваш взгляд, влияет достижение целевых значений липидного профиля, массы тела, артериального давления и других традиционных факторов риска на исходы годового этапа наблюдения? И проводилась ли подобная оценка в диссертационной работе?
3. Проводилась ли оценка влияния изучаемых молекулярно-генетических маркеров в отношении риска развития неблагоприятного годового исхода инфаркта миокарда.

Заданные вопросы носят дискуссионный характер, не уменьшают научной ценности диссертационного исследования и его общей положительной оценки.

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 содержится решение актуальной научной задачи, имеющей важное значение для современной кардиологии.

Представленная диссертационная работа по своей актуальности, новизне полученных результатов, объему выполненных исследований, степени достоверности, теоретической и практической значимости, полноте и качеству изложения материала соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. от

