

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Рябова Вячеслава Валерьевича 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

Сердечно-сосудистые заболевания, в частности острый инфаркт миокарда, несмотря на меры первичной и вторичной профилактики, эффективное и качественное оказание медицинской помощи, остаются основной причиной заболеваемости, инвалидизации и смертности пациентов во всем мире. У больных инфарктом миокарда отмечается высокая частота коморбидных заболеваний. К таким относится сахарный диабет (СД) 2 типа, около 30% больных инфарктом миокарда страдают этой коморбидностью. Наличие СД 2 типа увеличивает риск развития острого инфаркта миокарда и других сердечно-сосудистых заболеваний в 2-4 раза. Клиническое течение инфаркта миокарда при сахарном диабете отличается тем, что отмечается большая частота безболевого инфаркта миокарда, в госпитальном периоде высокий риск осложнений в виде кардиогенного шока и нарушений ритма, в отдаленном периоде повышенный риск развития хронической сердечной недостаточности, что является ведущей причиной смерти у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Большую роль играет увеличивающаяся распространенность сахарного диабета. Число пациентов с СД за 20 лет в мире увеличилось в три раза. В 2000 году больных страдающих СД насчитывалось около 150 миллионов человек, в 2019 году более 460 миллионов, а к 2045 году, по данным международной диабетической ассоциации, численность пациентов с СД достигнет цифры в 700 млн. человек в мире. В России пациентов с сахарным диабетом 2 типа на

2021 год отмечается более 4,5 млн. человек, однако истинная распространенность гораздо выше, что подтверждается рядом исследований.

В многочисленных исследовательских работах достаточно хорошо изучены «традиционные» факторы риска развития инфаркта миокарда при СД 2 типа. Тем не менее, в настоящее время отсутствует система оценки персонального риска развития инфаркта миокарда у больных СД 2 типа. В этой связи особый интерес представляет формирование индивидуального подхода оценки вероятностного риска развития инфарктом миокарда у больных с СД 2 типа как при использовании «традиционных» факторов риска, так и молекулярно-генетических маркеров. Изучение генетических предикторов представляется важным аспектом в изучении персонализированного риска развития заболеваний. Таким образом, актуальность диссертационного исследования Толмачевой Анастасии Александровны, посвященного анализу разных групп факторов, в том числе молекулярно-генетических маркеров в риске развития ИМ при СД 2 типа, не вызывает сомнений.

Диссертационная работа 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 и при финансовой поддержке гранта Пфайзер №63312535.

Научная новизна исследований и полученных результатов, положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Впервые разработан и апробирован на независимой выборке калькулятор прогнозирования вероятностного времени развития острого ИМ у пациентов с СД 2 типа. Данный калькулятор позволит проводить персонализированную оценку риска развития ИМ и соответственно

улучшить схемы профилактики развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа.

В работе предоставлены данные о связи молекулярно-генетических маркеров - rs11212617 (ген ATM, хромосома 11q22.3), rs2464196 (ген HNF1A, хромосома 12q24.31) с острым инфарктом миокарда в сочетании с СД 2 типа. Выявлено, что носительство генотипа АА rs2464196 увеличивает риск развития острого инфаркта миокарда в сочетании СД 2 типа в 3,18 раз в общей группе, в 9,7 раз у женщин. Носительство генотипа СС полиморфизма rs11212617 гена ATM, наоборот, выполняет условно протективную роль.

Достоверность и обоснованность полученных результатов

В диссертационной работе объем выборки достаточный и составляет 115 пациентов в основной группе и 116 больных в группе контроля. Применены современные методы лабораторной и инструментальной диагностики. Всем пациентам проведены молекулярно-генетические тесты в лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИ ТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН. Статистический анализ современный, проводился с помощью пакета программ IBM SPSS Statistic версия 23.0.

Список используемой литературы представлен широким спектром работ, соответствующих проблематике диссертационной работы и включает 216 источников, в том числе 163 опубликованных в зарубежных и 53 в российских изданиях. Диссертационное исследование проведено в полном соответствии с поставленной целью и задачами. Полученные результаты обоснованы продуманным дизайном исследования. Выводы и положения, выносимые на защиту, в полной мере отражают результаты диссертационного исследования.

По материалам диссертации опубликовано 16 научных работ, в том числе 2 свидетельства о государственной регистрации базы данных, 3 статьи

в научных журналах и изданиях, рекомендованных перечнем высшей аттестационной комиссии Российской Федерации.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно провел обзор современной зарубежной и отечественной литературы, что определило структуру исследования. Автор принимал участие в интерпретации данных лабораторно-инструментального и молекулярно-генетического исследований. На основании данных, полученных в ходе исследования, провел статистическую обработку, анализ и интерпретацию результатов. Автором совместно с соавторами были сформулированы и опубликованы все печатные работы в журналах, рекомендованных Перечнем ВАК, создана база данных.

Оценка содержания и завершенности диссертации

Диссертационное исследование Толмачевой А.А. является законченным научно-квалификационным трудом. Работа изложена на 150 страницах машинописного текста, хорошо иллюстрирована (16 таблиц и 4 рисунка), состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы, главы результатов исследования, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и иллюстративного материала. Прилагаемая библиография содержит ссылки на 216 литературных источников, из них 163 зарубежных и 53 российских.

Во введении автор обосновывает выбор темы диссертационного исследования, акцентируя внимание на значении инфаркта миокарда и сахарного диабета в структуре заболеваемости, инвалидизации и смертности населения. Цель сформулирована четко, задачи адекватны поставленной цели.

Обзор литературы посвящен эпидемиологическим данным, современным представлениям о патогенетической взаимосвязи инфаркта

миокарда и сахарного диабета 2 типа, особенностям течения инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа и лечения СД 2 типа с акцентом на сердечно-сосудистые риски. Подробно описаны возможности и ограничения молекулярно-генетических технологий в кардиологии в целом, в развитии острого инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в частности. Включение в обзор источников литературы за последние пять лет позволяет полноценно оценить современное состояние проблемы и вникнуть в суть диссертации.

Глава 2 «Материалы и методы исследования» содержит описание клинических, лабораторных, инструментальных, молекулярно-генетических и статистических методов исследования.

Глава 3 «Собственные результаты: структура, течение и прогноз острого инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2 типа» содержит описание основных результатов диссертационного исследования. В работе показано, что на годичный неблагоприятный исход инфаркта миокарда у больных СД 2 типа влияют: наличие в анамнезе ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности II и выше функционального класса, многососудистого характера поражения артерий коронарного русла, передней локализации ИМ, гемодинамически значимого стеноза брахиоцефальных артерий, ХБП с СКФ до 60 мл/мин/1,73 м². По результатам исследования разработана математическая модель прогнозирования вероятностного времени развития инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа, которая включает включающей пол пациента, курение, наличие ХБП со снижением СКФ до 60 мл/мин/1,73 м², диабетической ретинопатии, периферической полинейропатии, число гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий, применение инсулина короткого и длительного действия в составе сахароснижающей терапии. Для удобства в использовании математическая модель преобразована в формат калькулятора в табличном процессоре Excel.

Интерфейс калькулятора понятен и прост в использовании в клинической практике. При оценке молекулярно-генетических факторов выявлено, что носительство генотипа AA rs2464196 гена HNF1A ассоциировано с повышенной вероятностью развития острого ИМ в сочетании с СД 2 типа в 3,18 раз в общей группе, в 9,7 раз у женщин.

В главе 4 «Обсуждение результатов» соискатель сопоставляет полученные результаты исследования с данными международной и отечественной литературы по теме исследования. Приводит аргументы, подтверждающие значимость проведенной работы.

В заключение приводится изложенная в диссертации информация в кратком варианте. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из результатов диссертационной работы, полностью отвечают цели и задачам исследования, обоснованы и структурированы. Подтверждают глубокие знания соискателя по исследуемой проблеме.

Практическая значимость

Практическая значимость диссертационной работы заключается в применении: калькулятора прогнозирования вероятностного времени развития инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа, который для удобства использования запрограммирован в табличном процессоре Excel; полиморфизма rs2464196 гена HNF1A с целью персонализированной оценки вероятности развития инфаркта миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в практику.

Качество оформления диссертационного исследования соискателя Толмачевой А.А. соответствует высоким стандартам представления результатов научно-исследовательских работ.

Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы.

Соответствие работы специальности.

Диссертация Толмачевой А.А. полностью соответствует указанной специальности 3.1.20. Кардиология.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. При знакомстве с диссертацией возник ряд вопросов дискуссионного характера.

1. Имеются ли данные в мировой литературе о функции изучаемых генов, их роли в развитии инфаркта миокарда и сахарного диабета 2 типа?
2. Каким именно специалистам рекомендовано применение калькулятора прогнозирования вероятностного времени развития острого ИМ у пациентов с СД 2 типа в клинической практике?

Вопросы не являются критическими, наоборот подчеркивают интерес к работе и не снижают научно-практическую ценность диссертации.

Заключение

Диссертационная работа 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 на основании проведенного анализа решена актуальная научная задача, сформулированы положения и практические рекомендации, имеющие важное значение для кардиологии.

Представленная диссертация по своей актуальности, научной новизне, степени достоверности, практической значимости, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней» утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09. 2013 г. № 842 (в ред. от 01.10.2018 N 1168),

предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук, доцент,
заместитель директора по научной и
лечебной работе, и. о. заведующего
отделением неотложной кардиологии
Научно-исследовательского института
кардиологии Федерального
государственного бюджетного научного
учреждения «Томский национальный
исследовательский медицинский центр
Российской академии наук» (Томский
НИМЦ)



Рябов Вячеслав Валерьевич

Ул. Киевская, д. 111а, Томск, Томская область,
Российская Федерация, 634012,
тел./ факс (3822) 55-50-57/ 55-83-67,
www.cardio-tomsk.ru e-mail: cardio@cardio-tomsk.ru;
e-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru

Подпись доктора медицинских наук, доцента Рябова В.В. заверяю.

Ученый секретарь Томского НИМЦ

кандидат биологических наук

Ирина Юрьевна Хитринская



подпись

03.12.2021 дата