

**Отзыв официального оппонента, доктора медицинских наук,
профессора, академика Российской академии наук Барбараш Ольги
Леонидовны на диссертацию Останиной Юлии Олеговны «ФЕНОТИПЫ
БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С
ПОГРАНИЧНЫМИ СТЕНОЗАМИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ» на
соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности
3.1.20. Кардиология**

Актуальность избранной темы. Диссертационная работа посвящена одной из наиболее актуальных проблем кардиологии – ишемической болезни сердца (ИБС). Проблема ведения пациентов с пограничными (50-70%) стенозами коронарных артерий (КА) остается мало изученной. Однако, частота встречаемости пограничных стенозов КА составляет примерно треть всех случаев ИБС. При этом отсутствие гемодинамически значимого поражения КА не защищает пациента от развития острого коронарного синдрома и ставит врача перед сложным выбором тактики ведения данной категории больных. Большой интерес представляет и влияние кардиометаболических ассоциаций на течение стабильной ИБС с пограничными стенозами КА. В этой связи выделение наиболее часто встречающихся клинических фенотипов стабильной ИБС, включающих ее сочетание с сахарным диабетом (СД) 2 типа и с наличием «метаболически нездорового» ожирения позволит более полно изучить клинικο-гемодинамические, биохимические и генетические характеристики течения заболевания.

Автор ставит цель - оценить частоту наиболее часто выявляемых клинических фенотипов стабильной ИБС с пограничными стенозами КА и провести комплексный анализ клинических, метаболических, генетических и гемодинамических показателей, оценить частоту встречаемости мультифокального атеросклероза и когнитивной дисфункции, а также обосновать значимость своевременной диагностики и прогнозирования синдрома раннего сосудистого старения (СРСС) как одного из факторов риска коронарного атеросклероза, для оптимизации диагностической тактики ведения больных. Названные аспекты глубоко

и комплексно изучены автором и отражены в научной новизне, выводах и практических рекомендациях, что позволяет считать представленную к защите диссертационную работу актуальной.

Содержание и оформление диссертации

Диссертационная работа Останиной Юлии Олеговны написана в традиционном стиле и оформлена согласно ГОСТ Р 7.0.11-2011. Ее структура отвечает классическим требованиям и включает введение, обзор литературы по изучаемому вопросу, главу «Материал и методы», главы с результатами исследования, обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, ограничение исследования, список литературы, приложение. Список литературы включает в себя 403 источника, из которых 281 – в зарубежных изданиях. Таблицы и рисунки в должной мере иллюстрируют представленные данные.

Во введении раскрыта актуальность выбранной темы, корректно сформулированы цель, задачи исследования и положения, выносимые на защиту. Первая глава представлена обзором литературы, с включением в анализ публикаций последних лет. В главе «Материалы и методы исследования» представлен дизайн исследования, даны подробные характеристики клинических, лабораторных, инструментальных, генетических методов исследования. Результаты исследования представлены в пяти главах. В главе «Клинико-функциональные показатели больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА в зависимости от фенотипа» дана подробная характеристика клинических и биохимических показателей, обозначена сопутствующая патология, данные ЭКГ и холтеровского мониторирования, УЗИ сердца, результаты проведенной коронароангиографии, а также характер медикаментозной терапии на амбулаторном этапе в группах больных ретроспективной и описательной частей исследования.

В главе «Клиническая характеристика больных стабильной ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий группы активного

наблюдения в зависимости от фенотипа» представлены показатели маркеров системного воспаления и стабильности атеросклеротической бляшки, а именно высоко чувствительный С-реактивный белок, цитокины, цистатин С и фактор роста эндотелия сосудов. Определены дополнительные показатели липидов крови, такие как аполипопротеины А и В, толщина эпикардальной жировой ткани, ее корреляционные взаимосвязи и предикторы увеличения в зависимости от клинических фенотипов, рассчитан индекс висцерального ожирения. Оценка экспрессии и корреляционных взаимосвязей микро-РНК-21, микро-РНК -133а, микро-РНК-208 и микро-РНК -499, отражающих как метаболические нарушения, так и процессы ремоделирования сердца представляются интересными и актуальными. Определена частота мультифокального атеросклероза и значимых предикторов его развития в зависимости от клинического фенотипа ИБС.

В главе «Когнитивная функция и тревожно-депрессивный спектр у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий» проанализированы результаты оценки когнитивной функции по шкале MMSE и частота тревожно-депрессивных нарушений по госпитальной шкале HADS.

Глава «Сосудистая жесткость, относительная длина теломер и синдром раннего сосудистого старения у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий» иллюстрирует частоту СРСС у больных с различными клиническими фенотипами стабильной ИБС с пограничными стенозами КА, а также частоту и выраженность основных диагностических критериев данного синдрома. Кроме того, установлены корреляционные связи относительной длины теломер, как основного диагностического критерия СРСС и значимые предикторы их укорочения в зависимости от клинического фенотипа стабильной ИБС. Определена частота снижения коэффициента паспортный/биологический возраст менее 1, как впервые предложенного в данной работе критерия диагностики СРСС, и значимые предикторы его снижения.

В главе «Персонифицированный алгоритм прогнозирования синдрома раннего сосудистого старения у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий с различными клиническими фенотипами» представлен персонифицированный прогностический алгоритм СРСС при всех трех клинических фенотипах стабильной ИБС, а также описан клинический случай пациента с диагностированным СРСС и представлен пример использования предложенного алгоритма.

В разделе «Обсуждение» всесторонне отражены и обсуждены полученные результаты, включая данные ретроспективного этапа и этапа активного наблюдения. Анализ результатов собственных исследований и их обсуждения в свете современных данных мировой литературы завершает резюмирующее заключение.

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

В исследование анализируются данные 459 человек, проведена комплексная оценка клинико-ангиографической картины, маркеров системного воспаления, стабильности атеросклеротической бляшки, показателей метаболического статуса, толщины эпикардального жира, относительной длины теломер, экспрессии микро-РНК, соотношения биологического и паспортного возраста, частоты СРСС и оценка когнитивной функции. Исходя из преобладающей клинико-анамнестической картины больных ИБС с пограничными стенозами КА выделены три наиболее часто встречаемых фенотипа: фенотип стабильной ИБС без наличия СД и ожирения, фенотип стабильной ИБС и СД 2 типа и фенотип стабильной ИБС и метаболически нездорового фенотипа ожирения. Разработан персонифицированный алгоритм прогнозирования синдрома раннего сосудистого старения у больных с различными фенотипами стабильной ИБС с пограничными стенозами КА.

Материал обработан с помощью современных и актуальных методов статистического анализа. Результаты исследования представлены в научных

работах, опубликованных в журналах, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а также в журналах, входящих в международную реферативную базу данных Scopus.

Достоверность и новизна полученных автором результатов.

В работе автор впервые на достаточном количестве больных выделил наиболее часто встречаемые фенотипы стабильной ИБС при пограничных стенозах КА и определил их основные клинические особенности. Впервые у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА проведена оценка уровня маркеров системного воспаления и стабильности атеросклеротической бляшки, таких как высоко чувствительный С-реактивный белок, цитокины, цистатин С, фактор роста эндотелия сосудов. Изучены особенности метаболических показателей, их корреляционные взаимосвязи, а также толщина эпикардальной жировой ткани как маркера висцерального ожирения у данной категории больных. Впервые оценена экспрессия микро-РНК и их корреляционные взаимосвязи в зависимости от клинического фенотипа стабильной ИБС. Изучен характер поражения коронарного русла, частота мультифокального атеросклероза у больных с различными клиническими фенотипами, дана оценка их когнитивной функции. Определены показатели сосудистой жесткости, выявлена частота СРСС с учетом относительной длины теломер и коэффициента соотношения паспортный/биологический возраст, впервые предложенного в работе как диагностический критерий СРСС. Разработан персонифицированный алгоритм прогнозирования СРСС как одного из факторов риска коронарного атеросклероза у больных с различными фенотипами стабильной ИБС с пограничными стенозами КА.

Дизайн диссертационной работы составлен грамотно. Достижение поставленной цели обеспечивается применением детально описанных критериев включения и невключения, оценкой достаточного количества лабораторных и инструментальных показателей на протяжении всех этапов

наблюдения. Выводы и практические рекомендации основаны на полученных автором результатах и органично вытекают из поставленных цели и задач.

Полученные результаты и практические рекомендации, сформулированные в диссертационном исследовании, внедрены в клиническую практику ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер» и ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» а также используются при обучении студентов и врачей на кафедре фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины и кафедре факультетской терапии имени профессора Залесского Г.Д. ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Принципиальных замечаний по выполненной работе нет, хотя в ходе детального знакомства с диссертацией возник ряд вопросов уточняющего характера.

1. Дизайн исследования не предполагал проведение сравнительной оценки обсуждаемый показателей у пациентов с пограничными стенозами и обструктивным поражением коронарных артерий (70% и более). Насколько Вы убеждены в том, что описанные характеристики свойственны пациентам с пограничными стенозами коронарных артерий, а не целой популяции пациентов с ИБС?

2. Какие механизмы, на Ваш взгляд, объединяют клинικο-морфологические характеристики обследуемых пациентов с когнитивными дисфункциями?

3. В Вашей работе в проспективном наблюдении анализируются маркеры сосудистого старения. Насколько динамика показателей сосудистого старения сопряжена с динамикой клинического статуса пациентов (периоды обострения ИБС)?

4. Насколько выявленные Вами особенности пациентов с пограничными стенозами коронарных артерий определяют подходы к выбору лечебной тактики?

Заключение

Диссертационная работа Останиной Ю.О. «Фенотипы больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских работ по специальности 3.1.20. Кардиология, является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение важной научной проблемы, а именно, выявление наиболее характерных клинических фенотипов больных стабильной ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий для своевременного формирования диагностической стратегии.

По своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа 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 медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

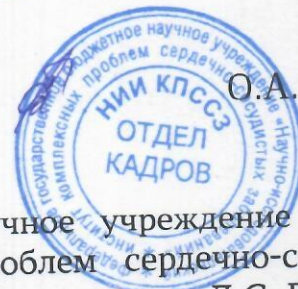
Официальный оппонент:

Директор федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» г. Кемерово
доктор медицинских наук (14.01.05 – кардиология),
профессор, академик Российской академии наук



О.Л. Барбараш

Подпись Барбараш Ольги Леонидовны заверяю
начальник отдела кадров НИИ КПССЗ



О.А. Терехова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» 650002, г. Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, стр. 6, тел.: +7 3842 34-55-86, email: reception@kemcardio.ru

30 ноября 2024 г.