

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕТА

на диссертационную работу Фёдоровой Алёны Петровны «Ишемическая болезнь сердца у женщин с сахарным диабетом 2 типа и гипотиреозом: клинико-генетические особенности и прогнозирование нарушений ритма сердца», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни

Актуальность темы исследования

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смертности во всем мире. К наиболее частой патологии системы кровообращения относится ишемическая болезнь сердца. Большинство пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями характеризуются так называемой сердечно-сосудистой коморбидностью, т.е. сочетанием двух и более заболеваний или патологических состояний, из которых одним из наиболее распространенных и социально значимых наравне с артериальной гипертензией, дислипидемией, хронической сердечной недостаточностью являются нарушения ритма сердца. В структуре полиморбидных страданий несомненна клиническая значимость и других вариантов внутренней патологии, в частности сахарного диабета 2 типа. Известно, что структура полиморбидной патологии имеет закономерные половые различия. В частности, один из наиболее распространенных в популяции синдромов патологии щитовидной железы – первичный гипотиреоз, чаще регистрируется среди женщин. Системность поражения при гипотиреозе определяет его клиническое значение как модификатора течения любой сопутствующей патологии внутренних органов.

Следует отметить, что по отечественным данным доля пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сочетанной патологией составляет 75-78%. Учитывая общемировую тенденцию к старению населения и закономерное возрастание количества коморбидных больных, сочетанная патология – не только особенность реальной терапевтической практики, но и

значительная проблема ближайшего будущего практической медицины. Тем не менее, в отечественной медицинской науке остро стоит не только семантическая проблема определения множества заболеваний и/или патологических состояний у одного больного единым термином («коморбидность», «полиморбидность или «мультиморбидность»), но, как и в мировой науке в целом, совершенно очевидна недостаточность знаний о факторах риска, особенностях течения и исходов сочетанной патологии. Между тем, на основании уже имеющихся наблюдений, возрастает убежденность, что наилучшим научно-практическим подходом к анализу формирования полиморбидных страданий является модель множественного или суммарного риска, открывающая перспективы индивидуализации подхода к пациенту с конкретным «набором» заболеваний, а в случае выявления генетических факторов риска – к персонификации построения прогноза течения патологии и выбора лечебно-диагностической тактики. С этих позиций попытка автора диссертационной работы на основе клинико-генетических сопоставлений проанализировать течение ишемической болезни сердца у женщин с сахарным диабетом 2 типа и гипотиреозом, а также разработать способ прогнозирования риска развития нарушений ритма сердца и тем самым оптимизировать диагностику последних, заслуживает высокой оценки, представляет большой научный интерес и несомненную пользу для практического здравоохранения.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и
рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и
новизна**

Работа основана на обследовании 119 женщин с ишемической болезнью сердца и эндокринной патологией – сахарным диабетом 2 типа, гипотиреозом вследствие аутоиммунного тиреоидита либо тиреоидэктомии, сочетанием сахарного диабета 2 типа и гипотиреоза, и 44 женщины с ишемической болезнью сердца без эндокринной патологии. У всех включенных в исследование подробно изучены анамнестические,

клинические данные, у абсолютного большинства – морфофункциональные характеристики сердца, распределение аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов-кандидатов *PON1*, *APOC3*, *GCCR*, *LIPC*.

Достаточное количество фактического материала, применение известных современных воспроизводимых методов исследования, рациональный выбор корректных методов статического анализа позволили автору диссертации получить убедительные данные о клинико-генетических особенностях ишемической болезни сердца у женщин с сочетанной эндокринной патологией. На основании полученных результатов автором предложены оригинальные способы прогнозирования риска развития фибрилляции предсердий и желудочковых аритмий высоких градаций, имеющие достаточные операционные характеристики (чувствительность, специфичность, прогностическая ценность), что обосновывает их применение в рассматриваемой клинической группе с целью повышения эффективности определения соответствующего прогноза.

Автором получены новые данные о характере ремоделирования левых отделов сердца, а также о спектре и выраженности нарушений ритма сердца у пациенток с полипатией (коморбидностью), включающей сердечно-сосудистую и сочетанную эндокринную патологию. При анализе распределения аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов *PON1*, *APOC3*, *GCCR*, *LIPC* впервые доказано, что у женщин с ишемической болезнью сердца и сочетанной эндокринной патологией имеют место значимые ассоциации полиморфных маркеров генов *PON1*, *APOC3*, *GCCR* (*Gln192Arg*, *C3238G* и *Asn363Ser*, соответственно) с характеристиками метаболического статуса (ожирение, повышение уровня липопротеинов низкой плотности) и морфофункциональными параметрами сердца (индекс массы миокарда левого желудочка, толщина задней стенки левого желудочка). Безусловно, новыми в данной работе являются установление в группе пациенток с полипатией (коморбидностью) факторов риска клинически наиболее значимых и часто встречающихся при хронических

формах ишемической болезни сердца нарушений ритма – фибрилляции предсердий и желудочковых аритмий, и разработка оригинальных способов прогнозирования риска их развития, изменяющая тактику обследования пациенток.

Таким образом, достаточный объем исследования, корректный дизайн, выбор современных методов исследования в полном соответствии с обозначенными целью и задачами, адекватный статистический анализ позволяют сделать заключение о том, что полученные автором результаты решают все поставленные задачи, сделанные на основании полученных данных выводы являются доказанными и достоверными, практические рекомендации аргументированными, положения, выносимые на защиту, обоснованными.

Значимость для науки и практики выводов и рекомендаций

Основными результатами работы являются сделанные авторами выводы об особенностях формирования (большая выраженность факторов риска) и более тяжелом течении ишемической болезни сердца в изученной группе пациенток (большая частота инфарктов миокарда в анамнезе, безболевого ишемии миокарда, желудочковых нарушений ритма высоких градаций, фибрилляции предсердий и их сочетания, прогностически неблагоприятной концентрической гипертрофии левого желудочка, III функционального класса хронической сердечной недостаточности, снижение фракции выброса левого желудочка до промежуточных значений) уточняют семиотику коморбидной патологии внутренних органов, представленной ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом 2 типа и гипотиреозом, что имеет значение не только для внутренних болезней, как области медицинской науки, но и для практической медицины, так как может служить основанием для совершенствования диагностических и лечебных алгоритмов при полипатии (коморбидности).

Обоснование выдвинутого А.П. Федоровой положения об ассоциациях генотипов AG и GG полиморфизма *Gln192Arg* гена *PON1* с высоким уровнем

липопротеинов низкой плотности, генотипа *CC* полиморфизма *C3238G* гена *APOC3* с большим индексом массы миокарда левого желудочка, аллеля *A* полиморфизма *Asn363Ser* гена *GCCR* с увеличением риска развития ожирения в группе пациенток с ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом 2 типа и гипотиреозом подтверждает, что генетический профиль пациентов с сочетанной патологией может отличаться от генетического профиля пациентов, имеющих одно заболевание, и служит основой для проведения дальнейших исследований, направленных на поиск факторов риска коморбидности, т.е. факторов общих для двух и более предположительно или доказано синтропных заболеваний. В этом же контексте можно оценивать значимость вывода об ассоциации *AA* генотипа *Gln192Arg* гена *PON1* с наличием сахарного диабета 2 типа у женщин с ишемической болезнью сердца.

Высокие операционные характеристики разработанных способов прогнозирования фибрилляции предсердий и клинически значимых желудочковых нарушений ритма сердца позволяют полагать, что указанные оригинальные способы построения прогноза, основанные на выделенных автором факторах риска, являясь основными результатами исследования, вносят значимые изменения в алгоритмы диагностики нарушений ритма сердца в группе пациенток с ишемической болезнью сердца и сочетанной эндокринной патологией, а также являются предпосылкой к оценке соответствующего риска в группе коморбидных больных мужского пола, группах коморбидных больных со схожим спектром патологий. Результаты диссертационного исследования используются в учебной работе на кафедрах госпитальной терапии и эндокринологии, поликлинической терапии с курсом медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», в практической работе кардиологического диспансера, отделения эндокринологии ГУЗ «Краевая клиническая больница» г. Читы, отделения нефро-эндокринологии НУЗ «Дорожная клиническая больница станции Чита-2 ОАО «РЖД», диагностической

поликлиники клиники ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия». Внедрение в лечебно-диагностический процесс результатов исследования способно оптимизировать выделение групп риска развития клинически значимых нарушений ритма, улучшить тактику лечения наиболее сложных коморбидных больных.

Оценка содержания работы, ее завершенности в целом

Диссертация построена по традиционному плану, изложена хорошим литературным языком, включает разделы: введение, обзор литературы, главу описания материалов и методов исследования, 4 главы результатов собственного исследования, главу обсуждения полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, список сокращений, а также приложение А, содержащее 12 таблиц статистического анализа данных. Список литературы представлен 212 цитируемыми работами, 130 из которых на русском и 82 – на английском языке. Диссертация изложена на 180 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 64 таблицами, 4 рисунками.

Введение, согласно требованиям ВАК РФ, содержит сведения об актуальности темы исследования, цели, задачах, степени разработанности темы, научной новизне, теоретической и практической значимости работы, основных положениях диссертации, выносимых на защиту, внедрении результатов в практику. Цель и задачи сформулированы четко. Материалы диссертации обсуждены в том числе на конференциях всероссийского уровня с международным участием. По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, в том числе 4 – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации, 2 патента на изобретение. Основные результаты исследования, отражены в представленных публикациях.

Обзор литературы изложен на 16 страницах, содержит анализ современного состояния рассматриваемой проблемы. Автор подробно освещает современные представления об особенностях функционирования

сердечно-сосудистой системы, формирования и течения сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете 2 типа, при гипотиреозе, а также при сочетании последних. В этом разделе автор лаконично излагает современные представления о роли некоторых полиморфных генов-кандидатов в патогенезе сердечно-сосудистой патологии. Подчеркивая объективную недостаточность либо неоднозначность существующих данных, автор обосновывает значимость избранной темы исследования и собственный интерес к ней.

Во второй главе диссертации представлены дизайн исследования, характеристика методов исследования – общеклинических, инструментальных, молекулярно-генетических, статистических. Основной объем главы посвящен представлению клинической характеристики больных, включенных в исследование. Материалы и методы исследования изложены достаточно подробно и грамотно.

Главы с третьей по шестую включительно посвящены результатам собственных исследований автора и составляют основной объем текста диссертации. Результаты исследования изложены традиционно с наглядными иллюстрациями в виде таблиц и рисунков. Третья глава посвящена анализу морфофункциональных параметров сердца и характеристике нарушений ритма сердца у пациенток изучаемой группы. В главах четвертой и пятой изложены результаты молекулярно-генетических исследований и соответствующих клинико-генетических сопоставлений. Глава шестая раскрывает процесс разработки способов прогнозирования риска развития фибрилляции предсердий и желудочковых нарушений ритма сердца у пациенток с ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом 2 типа и гипотиреозом. Следует отметить, что в этой главе содержатся клинические примеры применения указанных способов прогнозирования, что придает представленным результатам работы наглядность.

Обсуждение результатов исследования написано интересно и содержательно, что демонстрирует способность автора к последовательным,

логичным рассуждениям, обобщению материала диссертации и полное владение информацией по теме исследования. Необходимо подчеркнуть, что в обсуждении результатов содержатся в том числе и критические замечания, касающиеся собственной работы, а именно указаны объективные ограничения трактовки результатов генетических исследований, а также отмечаются перспективы дальнейшей работы в данном направлении. Ценным представляется раздел «Заключение», концентрирующий полученные результаты. Сформулированные авторов выводы полностью соответствуют поставленным задачам. Диссертационная работа носит законченный характер. Автореферат содержит основные положения и выводы диссертационной работы.

Замечаний принципиального характера к работе нет. В числе замечаний непринципиального характера можно отметить следующее. При изложении всех результатов статистической обработки материала для повышения демонстративности и убедительности желательно указывать абсолютные значения использованных статистических критериев. Учитывая показанную в работе значимость уровня глюкозы крови в формировании риска развития нарушений ритма сердца, желательно было бы помимо среднего значения гликированного гемоглобина, указать средние значения гликемии в группах, а также охарактеризовать группы по достигнутому целевому уровню гликированного гемоглобина. Хотелось бы видеть в диссертации и автореферате, собственное описание соискателя личного вклада в диссертационное исследование. В работе имеются единичные опечатки, без которых, безусловно, не обходится ни одна печатная или рукописная работа.

В целом диссертационная работа производит положительное впечатление. При анализе работы возникли следующие вопросы, которые считаю целесообразным обсудить с автором:

1. В чем заключалось Ваше личное участие в проведении диссертационного исследования?

2. В критериях исключения из исследования обозначена артериальная гипертензия 2-3 степени. Однако около 2/3 пациенток, имели такую характеристику. Поясните, пожалуйста, какую клиническую ситуацию Вы описываете в критериях исключения: в дебюте заболевания или на момент включения в исследования (как показатель достигнутого уровня артериального давления)?
3. Какой механизм влияния полиморфных маркеров гена *GCCR* (полиморфизм rs56149945; *Asn363Ser*) в развитии фибрилляции предсердий при ишемической болезни сердца, сочетающейся с сахарным диабетом 2 типа и гипотиреозом, можно предполагать на основании выявленной Вами ассоциации и, возможно, данных других исследований?
4. В приводимых Вами клинических примерах прогнозирования риска фибрилляции предсердий либо отсутствует эндокринная патология либо она представлена только сахарным диабетом 2 типа. Рассматриваете ли Вы, таким образом, возможность применения Ваших рекомендаций по прогнозированию риска фибрилляции предсердий в группах пациентов, отличных по клиническим характеристикам от изученных Вами? Если да, то каковы эти группы?

Заключение

Диссертация Фёдоровой Алены Петровны «Ишемическая болезнь сердца у женщин с сахарным диабетом 2 типа и гипотиреозом: клинико-генетические особенности и прогнозирование нарушений ритма сердца», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, содержится решение важной научной задачи улучшения прогнозирования развития нарушений ритма сердца у женщин с ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом 2 типа и гипотиреозом, достигнутое на основании изучения клинических и генетических особенностей формирования и течения указанной сочетанной

патологии внутренних органов, что имеет существенное значение для внутренних болезней.

Работа полностью соответствует требованиям п. 9 положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Профессор кафедры внутренних болезней
и семейной медицины ДПО ФГБОУ ВО
«Омский государственный
медицинский университет» Минздрава России,
д.м.н., доцент

Друк Инна Викторовна

«03» сентября 2019 года

Инна Викторовна Друк, доктор медицинских наук (14.01.04 – внутренние болезни), доцент, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644009, г. Омск, ул. Ленина, д.12; 8-(913)-964-15-55; E-mail: drukinna@yandex.ru

Подпись Друк И.В.

Заверяю Нач. У.К. Александр

