

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**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**

Сахарный диабет 2 типа является социально значимым заболеванием, распространенность которого носит характер эпидемии. Доказано, что гипергликемия – самостоятельный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, увеличивающий риск развития ишемической болезни сердца в 2-4 раза. Наиболее актуальной причиной приобретенного гипотиреоза является аутоиммунный тиреоидит, который чаще встречается у женщин. Сочетание сахарного диабета 2 типа и гипотиреоза отмечается нередко, особенно среди лиц женского пола. Наличие даже субклинической гипофункции щитовидной железы у пациентов с сахарным диабетом является дополнительным фактором риска дисфункции эндотелия, дислипидемии и прогрессирования атерогенеза. В связи с этим диссертационная работа, в которой представлены клинические особенности ишемической болезни сердца, протекающей на фоне сахарного диабета 2 типа и гипотиреоза, определены ассоциации с генетическими факторами сердечно-сосудистого риска и выявлены предикторы развития аритмий, имеет важное теоретическое и практическое значение.

Хотелось бы отметить также изучение в диссертационной работе лиц женского пола постменопаузального возраста, где, по мнению ряда авторов, роль изучаемых коморбидностей является более значимой, чем у мужчин, и выявляются свойственные полу закономерности, наличие которых нашло отражение в evidence-based gender-specific guidelines, выпущенных

американской и европейской кардиологическими ассоциациями [Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management and outcomes, 2016].

### **Научная новизна исследования**

Научная новизна фактов, полученных соискателем в ходе работы, не вызывает сомнений. Впервые изучены изменения левых отделов сердца и связанные с ними нарушения сердечного ритма у женщин с ишемической болезнью сердца и коморбидной эндокринной патологией. Выявлена связь полиморфизма *Gln192Arg* гена *PON1* с уровнем липопротеинов низкой плотности, *C3238G* гена *APOC3* с индексом массы миокарда левого желудочка, *Asn363Ser* гена *GCCR* с развитием ожирения.

Логистические регрессионные модели, построенные с учетом изученных клинических, инструментальных, лабораторных показателей и генетических факторов, которые включали исходно около 40 показателей, позволяют с оптимальной чувствительностью и специфичностью (площадь под ROC-кривой составила 0,8 и 0,91 соответственно) прогнозировать риск развития фибрилляции предсердий и желудочковых аритмий высоких градаций у женщин с ишемической болезнью сердца и эндокринной патологией.

### **Содержание и оформление диссертации**

Диссертация А.П. Фёдоровой изложена на 180 страницах и написана по классическому диссертационному плану хорошим научным языком. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 4 глав собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Текст хорошо иллюстрирован таблицами и рисунками, содержит клинические примеры, облегчающие понимание и, соответственно, практическое использование полученных логистических регрессионных моделей. Во введении обоснована необходимость и важность проведенного исследования, приведены данные о научной новизне и практической значимости работы. Четко обозначена цель

работы, вытекающие из нее задачи, представлены положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы весьма актуален, включает 212 источников (130 отечественных, 82 иностранных), в том числе, источники 2018 года, и отражает современное состояние вопроса о проблеме изменений сердечно-сосудистой системы при сахарном диабете 2 типа и гипотиреозе, а также при их сочетании, описан вклад полиморфных вариантов генов *PON1 Gln192Arg*, *APOC3 C3238G*, *GCCR Asn363Ser*, *LIPC -250G>A* в развитие сердечно-сосудистой патологии с акцентом на то, что генетический профиль пациента в условиях коморбидности может отличаться от генетического профиля при изолированных заболеваниях. Обзор логичен, характеризуется последовательностью изложения, тщательным анализом сведений зарубежных и отечественных исследователей по данной проблеме, подведением промежуточных итогов в каждом сегменте анализа научных данных. На основании приведенной информации автор создает убедительные теоретические предпосылки для собственного исследования.

Во второй главе представлена подробная клиническая характеристика больных, четко продуманы и выверены критерии включения и исключения. В работе использованы современные клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Для обработки полученных результатов применен современный статистический аппарат, в том числе многофакторный анализ - метод бинарной логистической регрессии, который выводит полученные в диссертации результаты на принципиально более высокий, в сравнении с однофакторным анализом, научный уровень.

В главах собственных исследований проанализированы протоколы эхокардиографического исследования, холтеровского мониторирования электрокардиограммы, описаны выявленные в ходе исследования особенности у пациенток с ИБС и коморбидной эндокринной патологией. Приведены данные проведенного молекулярно-генетического исследования, описаны выявленные в группах ассоциации генотипов и аллелей генов с

изученными клиническими, лабораторными, инструментальными показателями. Проведя большую клиническую и статистическую работу, соискатель методом бинарной логистической регрессии разработала инновационные модели для прогнозирования риска развития фибрилляции предсердий и желудочковых аритмий высоких градаций.

В главе «Обсуждение» интегрирован воедино анализ полученных результатов и актуальные литературные сведения. Выводы и практические рекомендации логичны и обоснованы. В «Заключении» автор кратко излагает результаты диссертационного исследования.

### **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и практических рекомендаций**

Достоверность полученных данных обусловлена достаточными по размеру выборками, использованием высокоинформативных инструментальных и лабораторных методов исследования, грамотно проведенной статистической обработкой материала. В частности, для подтверждения диагноза ишемической болезни сердца и верификации функционального класса стенокардии использовались не сугубо клинические данные, весьма вариативные у женщин в постменопаузе, а тредмил-тест, по показаниям проводились стресс-ЭхоКГ, коронароангиография. При цифрах офисного артериального давления (не менее двух измерений), превышающих целевые значения, осуществлялось его 24-часовое мониторирование с определением среднесуточных показателей. Для оценки нарушений ритма сердца проводили холтеровское мониторирование электрокардиограммы. Протокол эхокардиографического исследования включал индекс массы миокарда левого желудочка, нивелирующий влияние ожирения, встречающегося в группе 1 в 84,2%! на толщину стенок левого желудочка.

Для достоверности различий, полученных в диссертационной работе между четырьмя группами женщин, важно отметить, что все пациентки достигли целевых значений артериального давления на регулярной

гипотензивной терапии и получали эквивалентные дозы статинов: 20 мг аторвастатина и 10 мг розувастатина.

Использованный пакет статистических программ весьма представительен и соответствует задачам исследования. Полученные автором результаты глубоко проанализированы, выводы и практические рекомендации являются логичным продолжением содержания работы, соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

Полученные в диссертации новые данные комплексно рассмотрены, обсуждены и опубликованы в научной литературе (региональный, всероссийский уровни). По материалам исследования выпущено 19 публикаций, из них 4 - в журналах, входящих в перечень ВАК РФ. Отдельно необходимо подчеркнуть получение в 2018 году 2 патентов на изобретение РФ.

### **Значимость для медицинской науки и практики**

Результаты диссертационного исследования могут быть использованы в качестве обучающего материала на кафедрах терапевтического профиля, а также в специализированных учреждениях здравоохранения. Теоретическая значимость работы обусловлена установлением роли некоторых генетических факторов при коморбидной эндокринной патологии у женщин с ишемической болезнью сердца. Предложенные способы прогнозирования риска развития фибрилляции предсердий и желудочковых нарушений ритма сердца могут применяться в практическом здравоохранении с целью выделения групп высокого риска развития данных аритмий. С точки зрения практической значимости, результаты диссертационной работы Фёдоровой А.П. способствуют усовершенствованию индивидуализированного подхода к ведению женщин постменопаузального возраста с коморбидной эндокринной патологией.

Принципиальных замечаний к работе нет. В качестве пожелания - хотелось бы видеть рисунок «Схема-дизайн исследования», который

позволит наглядно представить идеологию, этапы исследования и количество выполненных анализов на каждом этапе (например, генетическое исследование выполнено у 150 женщин из 163). Также в автореферате и тексте диссертации отсутствует указание на тип клинического исследования, например, одномоментное обсервационное сравнительное исследование женщин с ишемической болезнью сердца.

### **Вопросы:**

1. Частота развития сердечной недостаточности в целом, в том числе III функционального класса, была максимальна в группе 1 – пациентки с ишемической болезнью сердца и сочетанной эндокринной патологией (сахарный диабет 2 типа и некомпенсированный гипотиреоз). Поскольку в Вашем исследовании принимали участие также пациенты с сочетанием ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2 типа (группа 2), которые не отличались от группы 1 ни по продолжительности СД 2 типа, ни по гликированному гемоглобину, могла ли разница в частоте ХСН определяться характером сахароснижающей терапии между группами (прежде всего назначения инсулина и глифлозинов)?

2. Обращает на себя внимание высокая частота безболевого ишемии миокарда в группе 2 (ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет 2 типа) – 22,6% продолжительностью 5,5 [3,2; 8,7] мин. Анализировали ли Вы эту подгруппу отдельно? Есть ли здесь какие-то особенности в характере сахароснижающей терапии, наличии других осложнений диабета, количестве перенесенных инфарктов миокарда, типе реваскуляризации в случае их наличия в анамнезе?

3. В прогностическую модель риска развития фибрилляции предсердий у женщин с ишемической болезнью сердца и сочетанной эндокринной патологией из показателей липидограммы вошел уровень триглицеридов крови, как Вы считаете, с чем это связано?

4. Известно, что уровень тиреотропина является достаточно переменным показателем. Сколько раз производилась его оценка для установления диагноза гипотиреоза?

5. В главе «Материалы и методы» Вы пишете, что при постановке диагноза сердечной недостаточности применялись клинические рекомендации ОССН - РКО – РНМОТ от 2017 года и рекомендации ESC от 2016 года, то есть для пациентов с фракцией выброса более 40% использовались мозговые натрийуретические пептиды?

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация Фёдоровой А.П. «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 самостоятельной научно-квалификационной работой, результаты которой обеспечивают решение важной задачи по изучению клинических особенностей ишемической болезни сердца, их ассоциаций с генетическими факторами повышенного сердечно-сосудистого риска у женщин с сахарным диабетом 2 типа и гипотиреозом, а также прогнозированию риска развития аритмий, что соответствует п. 2 - изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований и п. 3 - совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностической и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов паспорта специальности 14.01.04 – внутренние болезни. По актуальности, объему и новизне полученных результатов работа соответствует требованиям п. 9 положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013

г. №842 (с изменения от 21.04.2016 № 355), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.04 – внутренние болезни.

Официальный оппонент:

профессор кафедры неотложной

терапии с эндокринологией

и профпатологией ФПК и ППВ

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный

медицинский университет»

Минздрава России,

д.м.н., доцент



*[Handwritten signature]*

Цыганкова Оксана Васильевна

дата

*24.08.2019*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52, +7(383)222-32-04, rector@ngmu.ru

Подпись профессора Цыганковой Оксаны Васильевны заверяю

начальник отдела кадров



*Цыганкова О.В. / Кох О.А. 27.08.2019*