

ОТЗЫВ

**официального оппонента Губаревой Ирины Валерьевны,
доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой внутренних
болезней ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, на диссертацию
Комаровой Лидии Георгиевны на тему:
«Клинико-патогенетическая оценка тромбоцитарно-цитокинового
статуса пациентов при стабильном клиническом течении ИБС,
ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ сна»,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук по специальности 14.01.05 Кардиология**

Актуальность выполненного исследования

Диссертационное исследование Комаровой Лидии Георгиевны выполнено на актуальную тему и посвящено диагностике тромбоцитарно-цитокиновой статуса у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца при наличии синдрома обструктивного апноэ сна на фоне различной антиагрегантной терапии.

Несмотря на многочисленные работы, доказывающие взаимосвязь синдрома обструктивного апноэ сна и сердечно-сосудистых заболеваний, до настоящего времени сохраняются вопросы о причинно-следственных связях между ними.

Известны многочисленные исследования, указывающие на тесную связь хронической интермиттирующей гипоксии сна с системным воспалением и агрегацией тромбоцитов. Имеются доказательства активации системного воспаления и агрегации тромбоцитов при обструктивных нарушениях дыхания во сне и ИБС. Модуляция активированными тромбоцитами цитокиновой активности является одним из патогенетических факторов тромботического риска. По мнению ряда авторов, воспаление влияет на активацию тромбоцитов и эффективность антиагрегантной терапии. В связи с чем, изучение активности тромбоцитарного звена гемостаза и системного воспаления при стабильном клиническом течении ИБС, ассоциированной с обструктивным апноэ сна представляет научный и практический интерес.

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

В диссертационном исследовании Комаровой Л.Г. основные положения, выводы и практические рекомендации основаны на достаточном материале наблюдений: было обследовано 200 пациентов со стабильным клиническим течением ИБС, из которых в диссертационное исследование вошло 148 пациентов, согласно критериям включения и исключения. Проведен комплекс одномоментных исследований, включающий в себя клиническую оценку состояния пациентов, изучение тромбоцитарного звена гемостаза и исследование маркеров цитокинового воспаления (интерлейкин-6 и интерлейкин-10).

Автором четко сформулирована цель исследования, для достижения которой определены 5 задач. Автором обоснованы положения, выносимые на защиту. Достаточный объем проведенных исследований, высокий методологический уровень, грамотная интерпретация результатов позволили автору сделать обоснованные выводы, отражающие высокую научную и практическую значимость результатов работы. Статистический анализ данных подтверждает достоверность исследований, обоснованность выводов и практических рекомендаций.

Новизна исследования и достоверность полученных результатов

При проведении исследования выявлено, что стабильное течение ИБС, ассоциированное с обструктивными нарушениями дыхания во сне сопровождается сохранением высокой чувствительности тромбоцитов к индуктору агрегации, которая отражается спонтанной гиперагрегации тромбоцитов на фоне антиагрегантной терапии. Данный факт в значительной степени расширяет представление о важности оценки агрегации тромбоцитов при наличии синдрома обструктивного апноэ сна как маркера риска возможных тромботических осложнений у пациентов с ИБС.

В ходе исследования автором установлено, что сочетание у больных артериальной гипертензии 2-й степени и неморбидного ожирения является неблагоприятным фактором сохранения высокой остаточной реактивности

тромбоцитов. Выявлена взаимосвязь гиперагрегации тромбоцитов с повышенными сывороточными концентрациями провоспалительного ИЛ-6 и противовоспалительного ИЛ-10 при отсутствии обструктивных нарушений дыхания во сне. У пациентов с обструктивными нарушениями дыхания во сне выявлена обратная связь сывороточной концентрации противовоспалительного ИЛ-10 с чувствительностью тромбоцитов к индуктору агрегации.

Научно-практическая значимость диссертации

Практическая значимость диссертация Комаровой Л.Г. заключается в полученных результатах, которые позволяют расширить существующие теоритические о состоянии тромбоцитарного звена гемостаза и системного воспаления у пациентов при стабильном клиническом течении ИБС.

Полученные данные дополняют сведения о недостаточном антиагрегантном эффекте монотерапии препаратами ацетилсалициловой кислоты, который проявляется высокой остаточной реактивностью тромбоцитов у пациентов с наличием и отсутствием синдрома апноэ сна. Показано, что неморбидное ожирение является фактором поддержания высокой спонтанной и остаточной реактивности тромбоцитов при стабильном клиническом течении ИБС независимо от наличия или отсутствия обструктивных нарушений дыхания во сне.

Установлено, что активность провоспалительного ИЛ-6 обусловлена сочетанием артериальной гипертензии с неморбидным ожирением независимо от наличия обструктивных нарушений дыхания во сне.

Полученные данные подтверждают целесообразность оценки остаточной реактивности тромбоцитов у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца на фоне приема монопрепаратов ацетилсалициловой кислоты.

Апробация диссертации и внедрение проведенных исследований в практику

Результаты исследования внедрены в работу ГУЗ «Областной кардиологический диспансер» и ГУЗ «Ульяновский областной клинический госпиталь ветеранов войн». Данные проведенного исследования

используются в учебной работе кафедры факультетской терапии медицинского факультета, Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО УлГУ Министерства науки и высшего образования РФ.

Опубликовано 16 печатных работ, в том числе пять статей в изданиях, утвержденных ВАК Министерства образования и науки РФ, одна статья в рецензируемом журнале из базы Scopus. Изданы две монографии.

Материалы диссертационного исследования представлены на 48-й межрегиональной научно-практической медицинской конференции «Наука и медицина XXI века: традиции, инновации, приоритеты», г. Ульяновск, 2013 г.; 48-й межрегиональной научно-практической медицинской конференции «Национальные проекты – приоритет развития здравоохранения регионов», г. Ульяновск, 2019 г.; VI Международной научно-практической конференции «Наука и образование», Мюнхен, Германия, 2014 г.; V Всероссийской конференции с международным участием «Медико-физиологические проблемы экологии человека», г. Ульяновск, 2014 г.; VII Всероссийской конференции с международным участием «Медико-физиологические проблемы экологии человека», г. Ульяновск, 2018 г.; 6-м Всемирном конгрессе по острой сердечной недостаточности «Сердечная недостаточность», г. Афины, Греция, 2019 г.

Результаты работы рекомендуется использовать в учебно-методической работе кафедр терапии и кардиологии медицинских вузов. Материалы исследования могут быть внедрены в диагностическую и лечебную практику работы отделений терапевтического и кардиологического профиля.

Оценка содержания диссертации и ее завершенность

Диссертация изложена на 109 страницах печатного текста. Структура диссертации традиционна. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы исследования, пяти разделов результатов исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 201 источник отечественной и зарубежной литературы. Работа написана научным языком, отличается

логичностью и последовательностью изложения. Диссертация иллюстрирована 8 рисунками и 28 таблицами.

В обзоре литературы приведены данные последних лет, касающиеся тромбоцитарного звена гемостаза и цитокиновой активности при стабильной ИБС и обструктивных нарушениях дыхания во сне.

В главе «Материалы и методы исследования» представлена клиническая характеристика обследованных пациентов, а также приведено подробное описание методов исследования. Аргументирован принцип деления обследованных на группы. Автором полноценно и понятно изложен дизайн исследования. В полной мере отражены используемые методы статистического анализа.

Третья глава «Результаты собственных исследований и их обсуждений» содержит результаты собственных исследований.

В подглаве «Агрегационная активность тромбоцитов у пациентов со стабильной ИБС с наличием и отсутствием обструктивных нарушений дыхания во сне» выявлено, что стабильное клиническое течение ИБС без учета наличия обструктивных нарушений дыхания во сне и характера антиагрегантной терапии (моно- или двойная) сопровождается сохранением остаточной активности почти у каждого третьего пациента по спонтанной и 0,1 мкМ АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. При стабильной ИБС сохраняется высокая остаточная реактивность тромбоцитов в 28 % случаев при терапии монопрепаратами АСК. Сочетанное применение препаратов АСК и клопидогрела препятствует сохранению высокой остаточной реактивностью тромбоцитов.

В подглаве «Влияние кардиоваскулярных факторов (АГ и неморбидного ожирения) на агрегацию тромбоцитов у пациентов со стабильной ИБС при наличии и отсутствии обструктивных нарушений дыхания во сне» представлены данные о том, что неморбидное ожирение у пациентов с наличием и отсутствием обструктивных нарушений дыхания во сне сопровождается достоверно более высокими значениями спонтанной агрегацией тромбоцитов и остаточной реактивностью тромбоцитов по сравнению с пациентами, имеющими нормальную массу тела, независимо от

получаемой антиагрегантной терапии. Сочетание обструктивных нарушений дыхания во сне и АГ характеризуется более высокими значениями высокой остаточной реактивности тромбоцитов по сравнению с пациентами без обструктивных нарушений дыхания.

Подглава «Цитокиновая активность у пациентов со стабильной ИБС при наличии и отсутствии обструктивных нарушений дыхания во сне» посвящена изучению цитокиновой активности при стабильной ИБС. Автором показано отсутствие достоверных различий по уровню повышенных сывороточных концентраций про- и противовоспалительных интерлейкинов при легкой и среднетяжелой степени обструкции. Автором выявлены более высокие уровни противовоспалительного ИЛ-10 у пациентов с обструктивными нарушениями дыхания во сне на фоне двойной антиагрегантной терапии по сравнению с пациентами без обструктивных нарушений.

Подглава «Сывороточные концентрации провоспалительного интерлейкина-6 и противовоспалительного интерлейкина-10 у пациентов со стабильной ИБС, ассоциированной с обструктивными нарушениями дыхания во сне и факторами кардиоваскулярного риска (АГ и ожирение)» посвящена изучению цитокинов на фоне обструктивных изменений дыханий во сне у больных с АГ и ожирением. Выявлена более высокая провоспалительная активность у пациентов с обструктивным апноэ сна при сочетании неморбидного ожирения и артериальной гипертензии 2-й степени. Обращает на себя внимание тенденция к меньшим концентрациям противовоспалительного ИЛ-10 у пациентов с АГ 2 степени и неморбидным ожирением по сравнению с пациентами, имеющими нормальную массу тела.

В подглаве «Взаимосвязь цитокиновой активности и агрегации тромбоцитов у пациентов со стабильной ИБС при наличии и отсутствии обструктивных нарушений дыхания во сне» доказана более высокая провоспалительная активность при стабильной ИБС и сопутствующей артериальной гипертензии 1-й и 2-й степени у пациентов с наличием синдрома обструктивного апноэ сна, у пациентов без синдрома апноэ сна высокие концентрации провоспалительного ИЛ-6 выявлены при АГ 2-й

степени.

В разделе «Заключение» в аналитической форме, удобной для восприятия, изложены и обсуждены основные результаты проведенных исследований.

Выводы, практические рекомендации, научные положения, выдвинутые автором, вытекают из существа изложенного материала, подтверждены результатами, полученными в ходе исследования.

Автореферат полностью отражает положения диссертации, написан логично, хорошо иллюстрирован.

Замечания и вопросы по работе

В обсуждении полученных результатов на стр. 76 указано, что «использование ИЛ-6 в качестве маркера активности тромбоцитов у пациентов с обструктивными нарушениями дыхания во сне более обосновано», однако далее в практических рекомендациях эта рекомендация не находит отражения.

Полученные данные подтверждают целесообразность оценки остаточной реактивности тромбоцитов у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца на фоне приема монопрепаратов ацетилсалициловой кислоты, но не понятен алгоритм принятия решения врачом после ее определения.

Заключение

Диссертационная работа Комаровой Лидии Георгиевны на тему: «Клинико-патогенетическая оценка тромбоцитарно-цитокинового статуса пациентов при стабильном клиническом течении ИБС, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ сна» является законченным самостоятельным научно-квалифицированным трудом, выполненным на актуальную тему, имеющей значение в практической кардиологии: позволило расширить существующие представления о функциональной активности тромбоцитов и состоянии системы провоспалительных цитокинов при стабильном клиническом течении ИБС, ассоциированной с

