

ОТЗЫВ

**официального оппонента Певзнера Александра Викторовича,
доктора медицинских наук, заместителя генерального директора НИИ
клинической кардиологии, руководителя лаборатории
интервенционных методов диагностики и лечения нарушений ритма,
проводимости сердца и синкопальных состояний
ФГБУ "Национальный Медицинский Исследовательский Центр
кардиологии" 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

Работа Комаровой Лидии Георгиевны посвящена изучению влияния кардиальной коморбидности, включая обструктивные нарушения дыхания во сне, на тромбоцитарно-цитокиновый статус у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. Имеются доказательства активации системного воспаления и агрегации тромбоцитов при обструктивных нарушениях дыхания во сне и ИБС, подтвержденные в эксперименте и в клинической практике.

Синдром обструктивного апноэ сна признан фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Высокий кардиоваскулярный риск у пациентов с обструктивными нарушениями дыхания во сне связан с коагуляционными нарушениями, активацией тромбоцитов, и характеризуется увеличением риска кардиоваскулярной летальности. Однако, 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.

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

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.

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).

Новизна исследования и достоверность полученных результатов

В настоящем исследовании автором показано, что сопутствующие обструктивные нарушения дыхания во сне при стабильном течении ИБС сопровождаются сохранением гиперагрегации тромбоцитов на фоне антиагрегантной терапии.

Установлено, что при наличии обструктивных нарушений дыхания во сне, несмотря на получаемую пациентами антиагрегантную терапию, достоверно выше частота развития спонтанной гиперагрегации тромбоцитов, что в значительной степени расширяет представление о важности оценки наличия синдрома обструктивного апноэ сна как маркера риска возможных

тромботических осложнений у пациентов с хроническим коронарным синдромом.

В результате проведенного исследования доказана связь высокой остаточной реактивности тромбоцитов с характером антиагрегантной терапии: недостаточный антиагрегантный эффект наблюдался у пациентов, принимающих монопрепараты АСК. Установлена связь между уровнем функциональной активности тромбоцитов на фоне приема антитромбоцитарной терапии и повышенной активностью сывороточных концентраций цитокинов.

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

Диссертация Комаровой Л.Г. имеет очевидную научно-практическую ценность. Результаты исследования подтверждают теоретические представления о влиянии обструктивных нарушений дыхания во сне на нарушение тромбоцитарно-цитокинового статуса у пациентов при стабильном клиническом течении ИБС.

Показано, что сочетание артериальной гипертензии с неморбидным ожирением потенцирует нарушение функциональной активности тромбоцитов и системного воспаления у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна.

Автором выявлено сохранение высокой остаточной реактивности тромбоцитов на фоне монотерапии препаратами АСК при стабильной ИБС независимо от наличия обструктивных нарушений дыхания во сне, что подтверждает необходимость оценки остаточной реактивности тромбоцитов у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца на фоне такой терапии.

Апробация диссертации и внедрение проведенных исследований в практику

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.

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.

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 по традиционному плану, хорошо структурирована, иллюстрирована 8 рисунками и 28 таблицами. Состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы исследования, пяти разделов результатов исследований,

заклучения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 201 источник отечественной и зарубежной литературы.

Во введении отражена актуальность выбранной темы диссертации, конкретно и логично сформулированы цель и задачи, обоснованы научная новизна и практическая значимость исследования, обозначены основные положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы написан ясно, убедительно, с хорошим анализом большого количества литературных источников. Логично построена структура обзора: рассказано о тромбоцитарном звене гемостаза при стабильной ИБС и обструктивных нарушениях дыхания во сне, освещены данные по цитокиновой активности при стабильной ИБС и обструктивных нарушениях дыхания во сне.

В главе, посвященной материалам и методам исследования, приведено подробное описание включенных в исследование пациентов, обозначены критерии включения и исключения, описаны современные методики обследования, полностью соответствующие поставленным цели и задачам.

В третьей главе «Результаты собственных исследований и их обсуждений» проанализированы полученные данные, проведено сопоставление полученных результатов с данными других исследований по изучаемой тематике.

Подглава 3.1.«Агрегационная активность тромбоцитов у пациентов со стабильной ИБС с наличием и отсутствием обструктивных нарушений дыхания во сне».

Автором выявлено, что характер антиагрегантной терапии определяет выраженность ответной реакции тромбоцитов на индуктор агрегации. Сохранение высокой спонтанной агрегации тромбоцитов, отражающей чувствительность тромбоцитов к индуктору, не зависит от наличия обструктивных нарушений дыхания во сне, характера антиагрегантной терапии и сопутствующих кардиоваскулярных факторов риска.

Подглава 3.2. «Влияние кардиоваскулярных факторов (АГ и неморбидного ожирения) на агрегацию тромбоцитов у пациентов со стабильной ИБС при наличии и отсутствии обструктивных нарушений дыхания во сне».

Установлено отсутствие прямой связи сохранения высокой остаточной реактивности тромбоцитов с коморбидным ожирением у пациентов со стабильной ИБС на фоне антиагрегантной терапии. 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 моно- или двойной антиагрегантной терапии. Изучение влияния факторов кардиоваскулярного риска (неморбидное ожирение и артериальная гипертензия) у пациентов с наличием обструктивных нарушений дыхания во сне выявило их патогенетическую роль в нарушениях тромбоцитарного звена гемостаза. Сочетание обструктивных нарушений дыхания во сне и АГ характеризуется более высокими значениями ВРОТ по сравнению с пациентами без обструктивных нарушений дыхания.

Подглава 3.3. «Цитокиновая активность у пациентов со стабильной ИБС при наличии и отсутствии обструктивных нарушений дыхания во сне».

Проведенные исследования по изучению содержания провоспалительного ИЛ-6 и противовоспалительного ИЛ-10 при стабильном клиническом ИБС в зависимости от наличия обструктивных нарушений дыхания во сне выявили низкую противовоспалительную активность крови по сравнению с пациентами без обструктивных нарушений дыхания. Выявленная в ходе исследования корреляция повышенных значений противовоспалительного ИЛ-10 и провоспалительного ИЛ-6 с агрегацией тромбоцитов позволяет отнести их к маркерам чувствительности

тромбоцитов, активность которых зависит от характера проводимой антиагрегантной терапии.

Подглава 3.4. «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)».

Автором выявлена прямая связь тяжести обструкции с десатурацией при кардиореспираторном мониторинге у больных с АГ и ожирением. Автором не выявлено различий по противовоспалительной активности в зависимости от массы тела и степени АГ между пациентами с наличием и отсутствием обструктивных нарушений дыхания во сне.

Подглава 3.5 «Взаимосвязь цитокиновой активности и агрегации тромбоцитов у пациентов со стабильной ИБС при наличии и отсутствии обструктивных нарушений дыхания во сне».

Автором изучен характер взаимоотношения про- и противовоспалительных цитокинов с активностью тромбоцитов у пациентов со стабильным течением ИБС и их связь с обструктивными нарушениями дыхания во сне. В работе приводятся данные об отсутствии достоверных различий между группами с наличием и отсутствием обструктивных нарушений дыхания во сне по активности провоспалительного ИЛ-6. Наличие сопутствующей артериальной гипертензии у пациентов со стабильной ИБС сопровождалось более высокой провоспалительной активностью вне зависимости от обструктивных нарушений дыхания во сне.

В главе «Заключение» автор проводит глубокий анализ результатов собственных исследований, сопоставляет их с данными литературы, устанавливает, что функциональная активность тромбоцитов при стабильном течении ИБС у пациентов независимо от наличия или отсутствия обструктивных нарушений дыхания во сне сопровождается сохранением высокой чувствительности к индуктору агрегации (аденозиндифосфат) в 30% случаев. Автором показано патогенетическое значение сочетания неморбидного

ожирения с артериальной гипертензией в нарушениях тромбоцитарного звена гемостаза и маркеров системного воспаления у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна.

Выводы, практические рекомендации логичны и аргументированы, базируются на достаточном материале, соответствует поставленным задачам, отражают основные моменты диссертационного исследования и полученные результаты.

Соответствие содержания автореферата основным идеям и выводам диссертации

Автореферат хорошо иллюстрирован, изложен логично, полностью отражает основные положения диссертации, выводы и практические рекомендации.

Замечания и вопросы по работе

Принципиальных замечаний к проведенной работе нет.

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. Результаты работы позволили расширить существующие представления о функциональной активности тромбоцитов и состоянии системы провоспалительных цитокинов при стабильном клиническом течении ИБС, ассоциированной с обструктивными нарушениями дыхания во сне, на фоне различных вариантов антиагрегантной терапии.

По актуальности решаемой проблемы, объему клинического материала, методическому уровню, научной новизне, глубине анализа полученных

данных, своему теоретическому и практическому значению диссертационная работа Комаровой Л.Г. полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г., в редакции постановления Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 Кардиология.

«20» 11 2020 г.

Доктор медицинских наук, заместитель генерального директора НИИ клинической кардиологии, руководитель лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения нарушений ритма, проводимости сердца и синкопальных состояний ФГБУ "Национальный Медицинский Исследовательский Центр кардиологии" Минздрава России (научная специальность 14.01.05 Кардиология)

Певзнер Александр Викторович



Подпись доктора медицинских наук Певзнера А.В. заверяю:
Ученый секретарь НИИ клинической кардиологии
ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России
д.м.н. профессор Жернакова Юлия Валерьевна



Контактная информация: ФГБУ "Национальный Медицинский Исследовательский Центр кардиологии" Минздрава России
Адрес: 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская д. 15 А,
тел: 8(495) 414 65 27
e-mail: avpevzner@rambler.ru, avpevzner@mail.ru