

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Минздрава России

Д.б.и. Денис Владимирович Ребриков



13 марта 2017 г.

ОТЗЫВ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертацию Бязровой Светланы Вячеславовны на тему: «Исследование новых биомаркеров возникновения рестеноза после имплантации стентов с лекарственным покрытием больным ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа посвящена важной и актуальной проблеме медицины – исследованию новых биологических маркеров возникновения рестеноза у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа (СД-2), подвергшихся коронарной ангиопластике со стентированием с помощью стентов с лекарственным покрытием (СЛП). Сахарный диабет является фактором риска развития и быстрого прогрессирования атеросклероза. Для больных

СД-2 характерны диффузное, многососудистое поражение коронарного русла, а также развитие выраженного кальциноза, что, с одной стороны, увеличивает потребность в восстановлении коронарного кровотока, а с другой – существенно затрудняет проведение как эндоваскулярной, так и хирургической реваскуляризации. Внедрение в практику стентов, выделяющих лекарственный препарат с цитотоксическим действием позволяет успешно справляться с таким частым осложнением баллонной ангиопластики и стентирования, как рестеноз. Однако несмотря на прогрессивное развитие интервенционной кардиологии, тенденция худшим отдаленным клиническим результатам продолжает сохраняться у больных СД-2. На первом месте среди причин, ухудшающих отдаленные результаты оперативного лечения у пациентов с СД-2 – необходимость выполнения повторных вмешательств по причине высокой частоты рестеноза. В различных исследованиях частота рестеноза в группе пациентов с СД-2 колеблется от 47 до 71%. Вопрос о разработке новых методов прогнозирования риска возникновения рестеноза у больных ИБС и СД-2, подвергшихся коронарному стентированию с помощью СЛП, остается открытым.

В этом плане актуальность диссертационного исследования Бязровой Светланы Вячеславовны, целью которого является изучение новых биомаркеров возникновения рестеноза у больных ИБС и СД-2, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию миокарда с помощью СЛП, не вызывает сомнений.

***Связь работы с планом научных соответствующих отраслей науки
и народного хозяйства***

Диссертация выполнена на базе отдела проблем атеросклероза Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс»

Министерства здравоохранения Российской Федерации в рамках темы НИР № 58: «Изучение роли клеточных, генетических, иммунологических и биохимических факторов в развитии атеросклероза коронарных и сонных артерий, в том числе до и после их реваскуляризации. Разработка новых подходов к диагностике и терапии атеросклероза» и имеет номер Государственной регистрации 01201460883.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

В рамках проспективного клинического исследования впервые проведено сопоставление влияния на развитие рестеноза различных факторов риска его возникновения у больных ИБС с сопутствующим СД-2 и у пациентов с ИБС без СД-2.

Изучено влияние уровня в крови тромбоцитов, несущих на своей поверхности общий лейкоцитарный антиген CD45 (CD45⁺ тромбоциты), на возникновение рестеноза после имплантации в коронарные артерии СЛП больным ИБС и сопутствующим СД-2. Обнаружено более частое развитие рестеноза у пациентов с более высоким содержанием CD45⁺ тромбоцитов. Автором впервые изучена связь между уровнем растворимого рецептора к КПП (sRAGE) и возникновением рестеноза после стентирования коронарных артерий с помощью СЛП у больных ИБС и СД-2. Согласно результатам исследования, более низкий уровень sRAGE в крови больных ИБС и сопутствующим СД-2 коррелирует с более частым развитием рестеноза. Также впервые исследована связь между уровнем в крови галектина-3 и возникновением рестеноза после имплантации в коронарные артерии СЛП больным ИБС и сопутствующим СД-2. Какого-либо влияния уровня в крови галектина-3 на возникновение рестеноза у этой категории пациентов обнаружено не было.

Автором получен патент на изобретение «Способ диагностики развития стенозирования стентов», зарегистрированный в Государственном

реестре изобретений Российской Федерации 24 сентября 2015 года № 2566287.
Срок действия патента истекает 20 марта 2034 года.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Научно-исследовательская работа выполнена на достаточном научно-методическом уровне и на большом клиническом материале (146 пациентов). Представленный дизайн исследования с использованием современных методов диагностики и лечения обоснован и направлен на достижение поставленной цели и задач. Диссертация изложена на 113 страницах машинописного текста, содержит 7 таблиц и 23 рисунка, что облегчает восприятие материала. Работа выполнена по классическому плану и включает в себя следующие главы: введение, обзор литературы, описание материалов и методов, результаты собственных исследований и их обсуждение, а также заключение, выводы и практические рекомендации. Библиография включает в себя 140 источников.

Результаты исследования были изложены на российских и зарубежных конгрессах и конференциях. Основные положения отражены в автореферате диссертации. Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

Оценка структуры и содержания диссертации

Глава «Обзор литературы» написана грамотным литературным языком на 39 страницах, в ней отражены современные данные о причинах и факторах риска развития рестеноза после имплантации в коронарные артерии СЛП у больных ИБС и СД-2.

В главе «Материалы и методы исследования» подробно описаны инструментальные и лабораторные методы исследования, клиническая характеристика пациентов, коронароангиография. Объем и перечень методов исследования адекватен поставленным целям.

В главе 3 «Результаты исследования» подробно дана сравнительная характеристика двух групп обследованных больных по различным параметрам. Значимых отличий между группами по клиническим и ангиографическим характеристикам отмечено не было, кроме наличия или отсутствия СД-2, частоте стентирования артерий малого диаметра и количеству одномоментно имплантированных одному больному стентов.

В главе 4 критически проанализированы результаты собственных исследований и данных литературы по влиянию уровня CD45⁺ тромбоцитов, sRAGE и галектина-3.

Статистический анализ проведен корректно.

Выводы и практические рекомендации аргументированы, логически обоснованы, закономерно вытекают из представленного материала, детально отражают содержание диссертации, полностью соответствуют поставленным задачам и имеют научную и практическую значимость.

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 4 статьи в журналах из перечня ВАК РФ, в которых достаточно полно отражено содержание диссертации. Получен патент РФ на способ диагностики.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Результаты, полученные в ходе диссертационной работы Бязровой Светланы Вячеславовны «Исследование новых биомаркеров возникновения рестеноза после имплантации стентов с лекарственным покрытием больным ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа», помогут решить актуальные для науки и клинической практики вопросы кардиологии: разработка мер профилактики рестеноза у больных с ИБС и СД-2, подвергшихся эндоваскулярной реваскуляризации миокарда с помощью СЛП. Принимая во внимание выявленную достоверную связь уровня CD45⁺ тромбоцитов, sRAGE с частотой развития рестенозов в коронарных артериях через 6-12 месяцев после имплантации СЛП, данная работа указывает на необходимость поиска новых медикаментозных

препаратов для коррекции уровня CD45⁺ тромбоцитов и sRAGE.

Полученные результаты проведенного исследования позволяют:

- оптимизировать профилактику развития рестеноза у больных ИБС и СД-2
- снизить частоту повторных эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях у больных ИБС и СД-2.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Результаты диссертационного исследования Бязровой Светланы Вячеславовны позволяют рекомендовать применение модели прогнозирования риска возникновения рестеноза у больных ИБС и СД-2, подвергшихся коронарному стентированию с помощью СЛП. Выявленная связь повышенного уровня CD45⁺ тромбоцитов в крови с высокой частотой возникновения рестеноза позволяет использовать этот показатель в качестве биомаркера рестеноза. Согласно результатам научной работы, учет уровня CD45⁺ тромбоцитов в крови в дополнение к общепринятым факторам риска возникновения рестеноза (сахарный диабет, малый диаметр артерии, протяженный стеноз и количество одномоментно имплантированных стентов) позволяет повысить предсказующую ценность предложенной модели прогнозирования риска возникновения рестеноза после коронарного стентирования. Также автором продемонстрирована связь уровня sRAGE в крови с возникновением рестеноза. В работе показано, что низкий уровень sRAGE в крови ассоциирован с высоким риском возникновения рестеноза, однако в связи с недостаточно высокой чувствительностью и специфичностью отрезного значения уровня этого рецептора использование данного биомаркера в качестве прогнозирования риска возникновения рестеноза не целесообразно.

Результаты диссертационного исследования внедрены и используются в научной работе отдела проблем атеросклероза Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ

«Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России.

Считаем целесообразным внедрять разработанную исследователем модель прогнозирования риска возникновения рестеноза у больных ИБС и СД-2, подвергшихся коронарной реваскуляризации миокарда с помощью СЛП, практикующими врачами в специализированных кардиологических медицинских учреждениях Российской Федерации.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, целесообразно использовать в учебном процессе клинических кафедр кардиологии, кафедр терапии, а также кафедр фундаментальных наук.

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертационной работы нет.

Заключение

Диссертационная работа Бязровой Светланы Вячеславовны «Исследование новых биомаркеров возникновения рестеноза после имплантации стентов с лекарственным покрытием больным ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, выполненная под руководством доктора медицинских наук Сергея Геннадьевича Козлова, является самостоятельной, законченной, научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача медицины – определение новых предикторов возникновения рестеноза у больных ИБС и СД-2, подвергшихся эндоваскулярной реваскуляризации миокарда с имплантацией СЛП, что имеет существенное значение для современной кардиологии.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением

Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автор диссертации заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – кардиология.

Отзыв на диссертацию Бязровой С.В. обсуждён на заседании кафедры поликлинической терапии лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 11 от «27» февраля 2017г.).

Заведующая кафедрой поликлинической
терапии лечебного факультета
ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

 Чукаева Ирина Ивановна

«13» марта 2017г.

Подпись профессора Чукаевой И.И. «удостоверяю»

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент

 Милушкина Ольга Юрьевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1
Тел.: (495) 434-14-22 сайт: rsmu.ru e-mail: rsmu@rsmu.ru chukaeva@mail.ru

В диссертационный совет Д 208.016.01
при ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр
профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской
Федерации

(Петроверигский пер., д. 10, стр.3, г. Москва, 101990)

По кандидатской диссертации Бязровой Светланы Вячеславовны на тему:
«Исследование новых биомаркеров возникновения рестеноза после
имплантации стентов с лекарственным покрытием больным ишемической
болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа» по специальности 14.01.05 –
кардиология, медицинские науки

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Полное и сокращенное название ведущей организации	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России)
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, отрасль науки, научные специальности, по которым им защищена диссертация, ученое звание руководителя ведущей организации.	Лукьянов Сергей Анатольевич, доктор биологических наук, академик РАН, Ректор
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, отрасль науки, научные специальности, по которым им защищена диссертация, ученое звание сотрудника, утвердившего отзыв ведущей организации.	Денис Владимирович Ребриков, доктор биологических наук, проректор по научной работе 03.00.15 – генетика 03.00.03 – молекулярная биология
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание сотрудника составившего отзыв ведущей организации	Чукаева Ирина Ивановна доктор медицинских наук, 14.01.05 –кардиология, медицинские науки, профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Список основных публикаций работников ведущей организации по тематике диссертации в рецензируемых научных	1.Белоносов Д.А., Лебедева А.Ю., Гордеев И.Г. Особенности воспалительного процесса при эндоваскулярном лечении ишемической болезни сердца : патофизиологические механизмы и терапевтические подходы (обзор литературы).

<p>изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)</p>	<p>Вестник РГМУ . 2013. № 4. С. 5-9.</p> <p>2. Зайцев Д.Г., Волов Н.А., Лебедева А.Ю., Филатов А.А., Клыков Л.Л., Люсов В.А. Влияние эндоваскулярных вмешательств на клиническое течение постинфарктного периода у пациентов моложе 60 лет. Российский кардиологический журнал. 2012. №1 (93). С 17-23.</p> <p>3. Семитко С.П., Губенко И.М., Аналеев А.И., Азаров А.В., Майсков В.В., Карпун Н.А., Иоселиани Д.Г. Сосудистые осложнения при чрескожных коронарных вмешательствах и клинические результаты применения различных устройств, обеспечивающих гемостаз. Лечебное дело. Consilium medicum. 2012. Том 14. № 10. С. 51-57.</p> <p>4. Аничков Д.А., Шостак Н.А. Новые маркеры сердечно-сосудистого риска : от исследований к клиническим рекомендациям. Клиницист. 2014. №1 С. 4-8.</p> <p>5. Гордеев И.Г., Лебедева А.Ю., Волов Н.А., Гришин И.С., Семиохина А.С. Хирургическая и эндоваскулярная реваскуляризация миокарда у больных с многососудистым поражением. Российский кардиологический журнал. 2016. №2 (130). С. 90-94.</p>
---	--

Адрес ведущей организации

Индекс	117997
Объект	ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ
город	Г.Москва
Улица	ул. Островитянова
Дом	1
Телефон	(495) 434-03-29, (495) 434-61-29
e-mail	rsmu@rsmu.ru
Web-сайт	http://rsmu.ru/

Ученый секретарь

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Минздрава России, д.м.н., доцент



О.Ю.Милушкина

14.12.2016г.