

ОТЗЫВ

**официального оппонента, заведующего кафедрой «Терапия»
Медицинского института ФГБОУ ВО «Пензенский государственный
университет» доктора медицинских наук, профессора Олейникова
Валентина Эливича по диссертации Давыдовой Найли Асиятовны на
тему: «Метод аутофлюоресценции кожи в оценке сердечно-сосудистого
ремоделирования и прогноза у пациентов с клиническими
проявлениями атеросклероза», представленной на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук
по специальности 3.1.20. Кардиология**

1. Актуальность исследования

Основой сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), представляющих основное бремя для современных систем здравоохранения стран, являются состояния, обусловленные атеросклерозом. Этот, по своей сути мультифокальный процесс, затрагивает артерии всех типов в которых формируются холестериновые бляшки, склонные к прогрессированию и разрыву. По современным представлениям атеросклероз заболевание, ассоциированное с возрастом, характеризующееся местной и системной воспалительной реакцией.

Оценка прогноза пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза относится к актуальным направлениям кардиологии, поскольку является необходимым шагом реализации принципа – сила профилактического воздействия должна быть пропорциональна степени риска. В настоящее время стратификация риска у этих пациентов решается применением прогностических шкал, построенных по результатам крупных проспективных исследований, выполненных на разнородных по клиническим проявлениям атеросклероза контингентах пациентов, включая коморбидные состояния.

10	№ 1230/02-23-110
листов	09 09 20 27
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации тел./факс +7(846) 374-10-03	

Существует значительная потребность в маркерах, отражающих нестабильность атеросклеротической бляшки, ее склонность к разрыву, и/или увеличению объема как факторам угрожающим жизни пациента, его трудоспособности. Конечные продукты гликирования (КПГ), представляющие собой результат перекисного окисления липидов, карбонильного стресса как результата неинзимной связи глюкозы с протеинами, нуклеиновыми кислотами, с современных позиций представляют собой связующее звено между метаболизмом и атерогенезом. В клинической практике хорошо известен биомаркер - гликированный гемоглобин, который относится к промежуточным продуктам гликирования с достаточно коротким периодом полураспада. В отличие от него, период полураспада КПГ, накопленных в тканях, измеряется месяцами и годами. Их аккумуляцию в тканях жизненно-важных органов отражает параметр аутофлюоресценции кожи (АФК), определяемый неинвазивно с помощью приборов-ридеров. Данная работа отличается несомненной актуальностью, так как направлена на определение взаимосвязи АФК с основными параметрами клинического статуса, биохимическими, инструментальными данными сердечно-сосудистого ремоделирования.

2. Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Особенностью проведенного одноцентрового пилотного исследования, посвященного изучению патогенетической и прогностической роли АФК, явилось включение пациентов с различными клиническими проявлениями атеросклероза, обусловленными топическими особенностями, их мультифокальностью, а также степенью выраженности. Это обстоятельство обеспечивает новизну в целом. Впервые в РФ осуществлено исследование с применением оригинального отечественного ридера АФК для оценки способности этого параметра отражать процессы сердечно-сосудистого ремоделирования и вероятности неблагоприятных исходов. АФК ридеры за

рубежом применяются в течение последних 15 - 20 лет для стратификации сердечно-сосудистого (СС) риска, однако отечественные работы, посвященные этой тематике в доступной литературе отсутствуют.

Авторами установлена связь параметра АФК с факторами риска и сердечно-сосудистого ремоделирования у пациентов с периферическим, мультифокальным атеросклерозом и ишемической болезнью сердца. Предложен оптимизированный способ оценки прогноза у пациентов с периферическим атеросклерозом и перенесших ОКС, на основе параметра АФК.

По результатам исследования разработана модель для прогнозирования летальности и сердечно-сосудистых событий, требующих госпитализации у пациентов с атеросклерозом периферических артерий на основе параметра АФК и получено свидетельство на программу для калькуляции риска исходов. Данное исследование имеет значение не только как апробация инновационной технологии АФК в отечественной кардиологии, важно, что впервые показано универсальное значение параметра АФК как параметра прогноза для широкого спектра пациентов с совершенно различной топической локализацией атеросклероза.

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

Диссертация выполнена на высоком методическом уровне, соответствует общепринятым этическим нормам, а также принципам доказательной медицины.

Дизайн рассматриваемой работы представлен двумя этапами: кросс-секционным исследованием, в котором ставилась задача анализа взаимоотношения АФК с факторами ССЗ и параметрами ремоделирования ССС. Проспективное исследование реализовано на втором этапе. Выбранная кумулятивная конечная точка позволила оценить общую смертность и СС события, требовавшие госпитализации. Такой подход представляется

логичным в установлении роли АФК в прогнозе исходов, а также в объяснении прогностической роли через выявленные связи АФК со значимыми кардиологическими параметрами. Выстроенная авторами система доказательств на основе этого дизайна вполне логична и оставляет благоприятное впечатление как основа получения достоверных результатов.

С другой стороны, достоверность научных положений и выводов базируется на достаточном по своему объему клиническом материале, современных методах обследования пациентов, скрупулезной статистической обработке данных.

Полученные выводы и практические рекомендации сформулированы корректно, логично вытекают из полученных результатов обследования и наблюдения за пациентами.

Основные положения исследования доложены на всероссийских и региональных конференциях и конгрессах, достаточно полно отражены в публикациях.

4. Значимость для науки и практики результатов

диссертации, возможные конкретные пути их использования

Теоретическая и практическая значимость результатов данной диссертационной работы для современной кардиологии несомненна.

Это касается существенного увеличения параметра АФК у мужчин с клиническими проявлениями атеросклероза независимо от его локализации в сопоставлении с контрольной группой, что является подтверждением существования универсальных взаимосвязей КПП, накопленных в коже, с атеросклерозом. С учетом высокой стабильности КПП, отражающей так называемую «метаболическую память», параметр АФК отражает высокую долговременную активность процессов перекисного окисления и гликирования. Выявленные корреляции между АФК с одной стороны и факторами риска ССЗ - общим холестерином, липопротеином низкой плотности, индексом коронарных стенозов Syntax и балльной шкалой,

отражающей клинический статус пациента с другой, расширяют представления об участии КПП в атерогенезе, хорошо согласуясь с данными литературы.

Установление прогностической значимости параметра АФК у пациентов с разнообразными по топике и выраженности проявлений атеросклероза, которое может быть распространено на пациентов, перенесших острый коронарный синдром, имеет существенное научно-практическое значение. Практическая применимость разработанной модели прогноза обусловлена неинвазивностью методики получения параметра АФК, нетребовательностью к условиям проведения, независимостью от оператора, однако сдерживается отсутствием доступных отечественных ридеров АФК.

Представляется важным, что данное исследование выполнено на разработанном в отечественном ВУЗе и не имеющем аналогов в РФ оригинальном приборе. Несмотря на отсутствие возможности у авторов в сравнении этого прибора с коммерчески доступным импортным прототипом, результаты проведенных исследований сопоставимы с теми, которые представлены в доступной литературе. Таким образом, Давыдовой Наиля Асиятовной сделан важный шаг - апробация отечественного устройства детекции АФК, необходимый для последующего продвижения данной технологии стратификации СС риска в РФ.

5. Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственного исследования, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 16 отечественных и 118 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 39 таблицами и 27 рисунками.

В обзоре литературы проанализированы крупные исследования, лежащие в основе современных прогностических шкал, основанных на

клинических, биохимических, инструментальных биомаркерах. Здесь же показана потребность в новых параметрах, выступающих в роли интегральных, одним из которых вполне может быть АФК, отражающий накопление КПП не только в коже, но и в жизненно-важных органах и тканях сосудистой стенки. Показана биологическая роль КПП в механизмах старения и заболеваниях, ассоциированных со старением, к которым относится АГ, СД 2 типа, атеросклероз, фибрилляция предсердий, ХСН. Обзор информативен, логичен, основан на современных источниках.

В главе 2, посвященной материалам и методам, описан дизайн работы, критерии включения и невключения, представлено описание групп, дана их клиническая характеристика. Большой интерес представляет арсенал методик, направленных на выявление ремоделирования ССС, особенно, индекс производительности миокарда и способ определения скорости распространения пульсовой волны методом доплерографии с использованием зубца «R» ЭКГ для синхронизации. Подробно описано устройство ридера АФК, особенности, связанные с введением опорного оптического канала, компенсирующего погрешности измерений и помехоустойчивость ридера. Авторами приводятся результаты отдельного исследования погрешности измерений АФК у 12 добровольцев с приемлемым параметром вариабельности.

Собственные результаты изложены в главе 3. В группе контроля, представленной мужчинами без клинических проявлений атеросклероза, продемонстрированы корреляции параметра АФК с общим холестерином и баллами шкалы SCORE. Показано значительное увеличение среднего уровня АФК в основных группах в сравнении с сопоставимой по возрасту группой контроля. Дальнейший анализ выявил корреляции с общим холестерином, наиболее атерогенной фракцией, относящейся к липопротеинам низкой плотности, а также с инструментальным индексом коронарных стенозов - Syntax. Большой интерес представляет подход, использованный авторами с

привлечением балльной шкалы, отражающей клинический профиль пациента. Эта шкала составлена произвольно. В ней задействованы основные параметры, отражающие последствия атеросклероза на уровне экстрацеребральных (каротидные стенозы), церебральных (инсульт), коронарных (инфаркт миокарда, стенокардия), периферических артерий (хроническая артериальная недостаточность), почечную дисфункцию (стадии ХБП), наличие клинически выраженной ХСН. Авторы назвали эту шкалу клинико-прогностической, поскольку перечисленные выше состояния и включенный СД 2 типа, доказано определяют негативный прогноз. В целом, против такого подхода возражений нет и вполне понятно, почему он был использован именно в работе с включением пациентов с разнообразной топикой атеросклеротического поражения. Анализ параметра АФК для каждого из перечисленных признаков по отдельности был бы результативен исключительно в ситуации однородной группы. Надо сказать, что такую однородность в плане топической характеристики атеросклеротических поражений было бы невозможно обеспечить и доказать, поскольку атеросклероз по своей сути мультифокален. Именно поэтому подход, предложенный авторами, вполне адекватен и заслуживает тиражирования в работах со схожим материалом.

Наиболее значимый результат диссертации представлен в главе, посвященной выявлению независимых факторов в ходе проспективного наблюдения. Авторами выбрана единая кумулятивная точка, которую можно было просто и достоверно определить: общая смертность и СС события (в том числе операции), потребовавшие госпитализации. Определенным ограничением является тот факт, что включались все операции - плановые и экстренные. Приведенный статистический анализ представляется вполне корректным для построения логистической модели. Использовалась также анализ Каплана-Мейера, в котором дается оценка значимости предиктора как фактора наступления событий во времени.

Создав модель прогноза на базе наблюдения группы с заболеванием периферических артерий (122 пациента), авторы использовали ее параметры в группе с ОКС, а затем в объединенной группе. Включение пациентов, перенесших ОКС, и наблюдаемых в течение длительного периода времени – более 2 лет, в прогностическую модель не изменило ее предсказательные свойства наступления событий. Это позволило авторам прийти к логическому выводу о возможности использования модели у пациентов, перенесших ОКС. Эта часть исследования логично перекликается с кросс-секционной частью, в том плане, что АФК играет похожую роль в прогнозе осложнений и обнаруживает похожие взаимосвязи с факторами атеросклероза независимо от топике поражения. Следовательно, АФК может быть оценен как интегральный параметр атерогенеза. Это обстоятельство открывает перспективы для его использования в широкой клинической практике, однако, без доступных отечественных ридеров АФК данный подход неосуществим. Несомненное достоинство диссертации состоит в том, что апробирован экземпляр прибора, в котором реализована новая для РФ технология стратификации риска.

По теме диссертации опубликовано 9 работ, включая 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, в том числе 1- в журнале, входящем в международную базу цитирования Scopus, получено 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023616565 от 29.03.2024 г. («Прогнозирование летальности и сердечно-сосудистых осложнений, требующих госпитализации у пациентов с атеросклерозом периферических артерий на основе параметра аутофлюоресценции кожи»).

Данные диссертации используются в практической работе кардиологического отделения и отделения сосудистой хирургии ГБУЗ СОКБ им. В. Д. Середавина, а также в учебном процессе на кафедре терапии с

курсом функциональной диагностики ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Принципиальных замечаний по работе нет. Отдельные стилистические погрешности и опечатки не умаляют ее несомненных достоинств.

При знакомстве с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. Как СД 2 типа влияет на АФК?
2. Отмечено ли влияние эффективности медикаментозной терапии на прогноз?

6. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата соответствует основным положениям и выводам диссертации.

7. Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»

Диссертационная работа Давыдовой Найли Асиятовны на тему: «Метод аутофлюоресценции кожи в оценке сердечно-сосудистого ремоделирования и прогноза у пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология, является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи оптимизации прогноза общей смертности и сердечно-сосудистых событий, требующих госпитализации у пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза на основе параметра аутофлюоресценции кожи.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Давыдовой Найли Асиятовны соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления

Правительства РФ от 25.01.2024 № 62), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Заведующий кафедрой «Терапия»

Медицинского института ФГБОУ ВО «ПГУ»

д.м.н., профессор

Олейников Валентин Эливич

14.01.05 Кардиология

Подпись д.м.н., профессора Олейникова В.Э. заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «ПГУ»

к.т.н., доцент



Дорощеева Ольга Станиславовна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пензенский государственный университет» Министерства науки и высшего образования РФ.

Адрес: 440026, г. Пенза, ул. Красная, д. 40. Тел.: (8412) 66-64-19. E-mail: cnit@pnzgu.ru, (oleynikof@gmail.ru)

Адрес официального сайта организации: <https://pnzgu.ru>.

С отзывом ознакомлена
09.09.2024. *Daf*