

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук
профессора Сайганова Сергея Анатольевича
на диссертацию Поляковой Екатерины Анатольевны
на тему «Ишемическая болезнь сердца, осложненная хронической сердечной
недостаточностью: особенности патогенеза и прогрессирования при ожирении
(клинико-экспериментальное исследование)», представленную на соискание
ученой степени доктора медицинских наук по специальностям
3.1.20. Кардиология, 3.3.3. Патологическая физиология**

Актуальность темы диссертации

Долгосрочный прогноз при стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) зависит от множества факторов: социально-демографических, анамнестических, клинических, состояния функции левого желудочка, результатов нагрузочных проб, выраженности и выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий. В первую очередь оценке подлежит риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и развития нефатального инфаркта, но может проводиться также стратификация риска по расширенным параметрам, включающим риск развития инсульта или транзиторной ишемической атаки, или по риску смерти от всех причин как наиболее точно учитываемой конечной точке, однако, прогностическая роль нетрадиционных факторов сердечно-сосудистого риска остается недооцененной.

Существующие модели прогнозирования риска сердечно-сосудистых заболеваний не являются оптимальными. В связи с этим, использование новых маркеров сердечно-сосудистого риска позволит более точно определить вероятность возникновения, тяжелого течения ИБС и развития осложнений этого заболевания. Одним из таких независимых факторов риска может стать избыточное количество эпикардальной жировой ткани.

Выявление предикторов, определяющих неблагоприятное течение и риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС и сердечной недостаточностью на фоне ожирения в различные временные периоды, и их сравнительное изучение при долгосрочном наблюдении, является актуальной задачей в связи с тем, что в настоящее время отсутствуют убедительные данные о модификации факторов риска и прогноза в популяции с течением времени. Решение этой стратегической задачи возможно осуществить путем длительного проспективного наблюдения за клиническими исходами в однородной когорте больных ИБС в сочетании со стабильной сердечной недостаточностью и поэтапным многофакторным анализом, динамическим наблюдением и подробным изучением молекулярно-генетических и морфофункциональных особенностей патогенеза при сопутствующем ожирении. Обоснованием данной стратегии служит различие в наборе прогностически значимых факторов риска смерти и сердечно-

сосудистых осложнений при проведении краткосрочного и долгосрочного наблюдения, которое было описано во Фремингемском исследовании, а именно, то, что наличие перенесенного ИМ при 20-летнем наблюдении не оказало влияния на выживаемость больных ИБС. Это также косвенно демонстрируют результаты исследования EPICOR, по данным которого сочетание и набор факторов риска смерти больных острым коронарным синдромом через 1 и 2 года после стационарного лечения значимо различался.

Поэтому, разработка доступных практическому врачу простых способов определения риска сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС, осложненной сердечной недостаточностью является актуальной задачей, успешное решение которой позволит упростить выбор оптимальной тактики обследования, профилактики и лечения, направленного на улучшение прогноза жизни больного, и сокращение расходов на проведение неоправданных дорогостоящих методов обследования и лечения.

Выполненные в данном направлении научные работы носят разрозненный характер и не дают целостного представления о клинико-патогенетической сущности осложнений и прогрессирования ИБС у больных ожирением. Вместе с тем комплексный подход к изучению молекулярно-генетических и морфо-функциональных особенностей течения ИБС, осложненной ХСН у больных ожирением может значительно приблизить принципы лечебно-профилактической стратегии к отдельно взятому пациенту. Приведенные аргументы послужили убедительным обоснованием для диссертационного исследования Е.А. Поляковой, в котором предпринята успешная попытка разносторонне и тщательно изучить особенности патогенеза и прогрессирования ИБС при ожирении как на основании клинического исследования, так и по результатам эксперимента.

Оценка новизны результатов исследования

На основе длительного проспективного наблюдения за когортой больных ИБС и ХСН I–IV функционального класса (NYHA) установлено, что распространенность абдоминального ожирения чрезвычайно высока и сопутствующее общее ожирение с индексом массы тела ≥ 30 кг/м² способствует повышению риска неблагоприятных серьезных сердечно-сосудистых событий.

На основании комплексного исследования больных абдоминальным ожирением со стабильным течением ишемической болезни сердца в сочетании с хронической сердечной недостаточностью II–III функционального класса (NYHA), перенесших реваскуляризацию миокарда, выявлен дисбаланс синтеза и содержания в жировой ткани и крови адипоцитокинов, прогрессирующий по мере нарастания выраженности висцерального и общего ожирения, характеризующийся снижением уровня общего и высокомолекулярного адипонектина и его рецептора, гиперлептинемией и снижением содержания его растворимого рецептора, а также взаимосвязанный с многососудистым атеросклеротическим поражением

коронарных артерий. По данным проспективного наблюдения, дисбаланс синтеза адипонектина и лептина, избыточное содержание эпикардиальной жировой ткани у этих больных являются предикторами риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий наряду с увеличением степени общего ожирения, возраста, повышением уровня интерлейкина-6, инсулина и холестерина липопротеинов низкой плотности, что доказывает участие этих факторов в патогенезе ишемической болезни сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью, при ожирении. Также установлено, что ишемическая болезнь сердца при абдоминальном ожирении в сочетании с хронической сердечной недостаточностью II–III функционального класса (NYHA) у больных, перенесших коронарное шунтирование, отличается повышением экспрессии микроРНК-27а и микроРНК-133а в кардиомиоцитах и микроРНК-203 в крови, напрямую связанной с риском развития многососудистого атеросклероза коронарных артерий.

Автором доказано, что хроническая гиперлептинемия в эксперименте, являющаяся прототипом повышения концентрации лептина в крови у больных ожирением, способствует гипертрофии миокарда, неблагоприятно влияя на показатели общей и внутрисердечной гемодинамики, повышая выраженность ишемического и реперфузионного повреждения при моделировании инфаркта у крыс. Патогенез этих нарушений связан с индуцированными гиперлептинемией ремоделированием миокарда, дислипидемией и системным воспалением, действие которых происходит опосредованно через JAK2/STAT3 внутриклеточный сигнальный путь. Эффект блокады данного пути передачи сигнала лептина в клетку достигнут в отношении снижения среднего артериального давления и общего холестерина в крови.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Определены предикторы и рассчитаны риски развития серьезных нежелательных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС, осложненной ХСН. Установлены независимые факторы риска такого отдаленного нежелательного события как повторная внеплановая реваскуляризация миокарда: немодифицируемые анатомические особенности кровоснабжения миокарда (стенотоз огибающей ветви левой коронарной артерии $\geq 30\%$ и правый тип кровоснабжения миокарда) и модифицируемый фактор – общее ожирение с ИМТ ≥ 30 кг/м², а в совокупности факторов риск нежелательного события значимо возрастает.

Установлено, что многососудистый атеросклероз коронарных артерий у мужчин со стабильным течением ИБС и ХСН ассоциировался с повышением экспрессии гена лептина в подкожной жировой ткани и снижением экспрессии гена адипонектина в эпикардиальной жировой ткани наряду с изменением содержания белков-продуктов этих генов: снижением белка общего адипонектина в эпикардиальной жировой ткани у мужчин и повышением белка лептина в эпикардиальной жировой ткани у мужчин и женщин, о чем дополнительно

свидетельствовала высокая степень метилирования регуляторной области гена лептина в эпикардиальной жировой ткани у этих больных. Также автором доказано, что у пациентов с абдоминальным ожирением, стабильным течением ИБС и многососудистым атеросклерозом коронарных артерий, перенесших реваскуляризацию миокарда, прогностическое значение, в плане наступления отдаленного неблагоприятного сердечно-сосудистого события, имеют такие факторы риска как возраст старше 50 лет, общее ожирение, утолщение эпикардиального жира, увеличение экспрессии мРНК гена лептина в эпикардиальном жире у мужчин, высокая концентрация лептина в сыворотке крови, снижение содержания высокомолекулярного адипонектина к крови.

Полученные Е.А. Поляковой данные, позволяют прогнозировать 4-летний индивидуальный риск нежелательных сердечно-сосудистых событий у больных абдоминальным ожирением со стабильным течением ИБС, осложненной ХСН II–III ф.кл., после реваскуляризации миокарда.

Результаты исследования показали, что объективно оценить количество ЭЖТ общедоступным методом ЭХО-КГ у пациентов с абдоминальным ожирением независимо от наличия ИБС можно путем измерения ее толщины над предсердно-желудочковой бороздой во время систолы желудочков по среднему значению из трех как наиболее сопоставимого с данными компьютерной томографии. Нужно отметить, что данное исследование показало клиническую значимость и ассоциации с неблагоприятным течением в изученной когорте больных разных способов оценки ожирения, как общепринятых – окружности талии для верификации абдоминального ожирения, ИМТ – для диагностики общего ожирения, так и оценки количества эпикардиального жира для выявления висцерального ожирения.

Исследование показало, что более широкое внедрение в клиническую практику всестороннего анализа профилей экспрессии микроРНК-27а, микроРНК-133а и микроРНК-203 позволит персонифицировать оценку рисков тяжелого течения ИБС.

Оценка достоверности и обоснованности основных положений, сформулированных в диссертации

В основу рецензируемой работы положено клиническое обследование 3217 человек, включая пациентов, больных ИБС и обследованных из группы сравнения, а также экспериментальные данные, полученные на 92 лабораторных животных (крысы линии Wistar). Результаты исследования всесторонне освещены в нескольких разделах собственных исследований, где подробно описано состояние изучаемой проблемы, дана оценка значимости иррегуляторных расстройств для течения заболевания, прогноза, а также представлены способы прогнозирования осложнений.

Цель исследования сформулирована четко, а задачи направлены на ее

достижения. Материал в диссертации изложен последовательно и логично. Выборка основной когорты пациентов, деление на группы с учётом дизайна работы и срок наблюдения являются достаточными для получения статистически достоверных

результатов. Примененные в исследовании методики валидны и убедительно описаны в соответствующих главах, данные получены на современном оборудовании. Анализ и статистическая обработка данных, делают убедительными полученные результаты и полностью обосновывают все положения работы с вытекающими выводами и практическими рекомендациями. Следовательно, диссертация представляется целостным и завершённым научным трудом.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

Основные положения диссертации изложены в 82 работах, из которых 34 входят перечень журналов, рекомендованных ВАК РФ. Опубликовано 33 статей в журналах, цитируемых в международных базах данных (входящих в базы Scopus, Web of Science, Medline), из них 9 - в зарубежной печати. Результаты работы представлены на многочисленных отечественных и зарубежных конгрессах и конференциях. Получены 6 патентов на изобретение.

Структура и содержание диссертационной работы

Диссертация изложена на 520 страницах машинописного текста, состоит из введения, девяти глав, включая шесть глав результатов исследования, обсуждение, выводы, практические рекомендации и список библиографических ссылок. Текст подробно проиллюстрирован 114 таблицами и 41 рисунком. Указатель литературы содержит 788 наименований (70 отечественных и 718 зарубежных источников).

Во введении продемонстрирована современная эпидемиология и социальная значимость ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности на фоне пандемии ожирения, освещено значение нейрогуморальных и воспалительных маркеров в оценке тяжести и прогрессировании ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности при ожирении, роль и способы оценки эпикардальной жировой ткани, также рассмотрены недостаточно освещённые вопросы, изучение которых может существенно улучшить понимание патогенеза и оценку прогноза у этих больных.

Литературный обзор представляет собой серьёзный и тщательный анализ актуальных данных в предметной области. Здесь диссертант суммирует важнейшие сведения многочисленных исследований, посвященных оценке биомаркеров и факторов риска ИБС и прогрессирования ХСН ишемической этиологии, связи дисрегуляции с особенностями течения изучаемой патологии.

Глава “Материалы и методы” изложена в традиционном стиле, посвящена описанию пациентов и обследованных из групп сравнения без ИБС, методам исследований. Число включенных в исследование участников достаточно для

получения достоверных результатов.

В главах, посвященных описанию результатов, в соответствии с поставленными задачами, всесторонне представлен анализ групп исследования, факторов риска и проявлений ХСН ишемической этиологии у больных с ожирением, изложены результаты проспективного наблюдения.

В главе “Обсуждение результатов” проведено сравнение полученных результатов с данными литературы, обоснованы выводы и практические рекомендации. Фактически данный раздел служит заключением диссертационной работы, в котором автор рационально аргументирует патогенетическую, клиническую и прогностическую концепцию роли жировой ткани в прогрессировании ИБС, осложненной ХСН у больных с ожирением, а также обсуждает способы прогнозирования осложнений.

Достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе, убедительна и не вызывает сомнений.

Текст диссертации написан научным грамотным русским языком, однако не лишён отдельных опечаток. Принципиальных замечаний по содержанию диссертационного исследования нет.

В процессе ознакомления с работой возникло 2 вопроса:

1. Автор делает вывод, что большое содержание эпикардального жира связано с повышением риска развития неблагоприятного события у исследуемой группы больных. Среди пациентов основной группы у 205 (8,1%) была исходно фибрилляция предсердий. Существует много данных, что увеличение эпикардального жира связано с высоким риском развития данной аритмии. Не было ли взаимосвязи с увеличением эпикардального жира и частотой появления ФП, а также возможного влияния данной аритмии на прогноз?

2. Не было ли связи повышения уровня лептина и снижения уровня высокомолекулярного адипонектина с повышением уровня провоспалительных цитокинов и, как следствие, более тяжелого поражения коронарных артерий?

Данные вопросы и замечания носят дискуссионный характер и не влияют на общую высокую положительную оценку выполненной работы.

Заключение

Диссертация Поляковой Екатерины Анатольевны «Ишемическая болезнь сердца, осложненная хронической сердечной недостаточностью: особенности патогенеза и прогрессирования при ожирении (клинико-экспериментальное исследование)», представленная на соискание ученой степени доктора

