

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора, руководителя отдела ангиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации Карпова Юрия Александровича на диссертационную работу Жито Алексея Владимировича по теме: «Маркеры фиброза сосудистой стенки в формировании эндотелиальной дисфункции у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и без него», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет ДСУ 208.001.05 по специальности 14.01.05 – Кардиология.

Актуальность темы исследования

Актуальность темы диссертационного исследования не вызывает сомнений. Проблема оптимизации кардиоваскулярного лечения у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и без него является одним из вызовов современной медицины, имеющей как научную, так и практическую значимость.

Ишемическая болезнь сердца в настоящее время сохраняет ведущие позиции в списке причин смертности населения не только среди кардиологических, но и среди всех причин смертности. Следует отметить, что постепенное увеличение продолжительности жизни, будет неизбежно приводить к увеличению распространенности ИБС.

Подобная ситуация сложилась и с сахарным диабетом 2 типа – наблюдается взрывной рост его распространенности. В мире к 2035 г ожидается дальнейший значительный рост числа пациентов с сахарным диабетом 2 типа, общее число которых, по прогнозам, составит почти 600 млн человек.

Отсюда, в клинической практике все чаще встречается сочетанная патология – наличие у пациента одновременно ИБС и сахарного диабета 2 типа.

В настоящий момент до конца не изучены механизмы дополнительного негативного вклада нарушений углеводного обмена при сахарном диабете 2 типа в течение ИБС, что обосновывает целесообразность дальнейших поисков патогенетических звеньев, на которые необходимо воздействовать для снижения риска сердечно-сосудистых катастроф у данной группы пациентов. В настоящей работе рассматриваются нарушение функции эндотелия и фиброз сосудистой стенки как такие возможные патогенетические звенья.

В работе приведено исследование взаимосвязи маркеров фиброза сосудистой стенки и нарушения функции эндотелия с показателями структурно-функциональных нарушений сосудистой стенки на разных уровнях поражения, определяемых по данным видеокапилляроскопии и фотоплетизмографии. Актуальным явилось также изучение взаимосвязи данных показателей с уровнем компенсации углеводного обмена и выраженности инсулинорезистентности.

В связи с вышеизложенным, диссертационная работа Жито А.В., посвященная оценке маркеров фиброза сосудистой стенки и выявлению нарушений функции эндотелия у пациентов с ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и без него, представляет большой научный и практический интерес.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений,
выводов, сформулированных в диссертации**

С целью подтверждения актуальности темы диссертационной работы автором исследования осуществлен подробный анализ научной литературы, проведено сопоставление результатов отечественных и иностранных исследований по теме диссертации.

Большой объем исследования пациентов, включающий в себя комплексное лабораторное стандартное обследование, а также расширенное исследование сывороточных маркеров фиброза сосудистой стенки и

эндотелиальной дисфункции наряду с углубленным исследованием показателей компенсации углеводного обмена, а также стандартное инструментальное обследование, дополненное исследованием структурно-функционального состояния сосудистого русла на разных уровнях поражения позволило получить достоверные результаты, сформулировать обоснованные выводы к работе, сформулировать практические рекомендации.

Полученный материал обработан с применением необходимых методов статистического анализа, что также позволило автору аргументированно подойти к формулированию выводов и практических рекомендаций. Сделанные автором выводы и рекомендации соответствуют результатам, полученным в работе.

Необходимо отметить описание клинического случая, приведенного в диссертации – пациента с сочетанием патологий (ИБС и сахарный диабет). Именно такие пациенты все чаще встречаются в клинической практике современного кардиолога, терапевта, врача общей практики, эндокринолога и других специалистов. Отсюда, оптимизация кардиоваскулярной терапии в данной группе пациентов носит особенно важный характер.

Диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне, в соответствии с общепринятыми этическими и научными принципами.

Оригинальность и достоверность исследования подтверждают апробация результатов, участие автора в конференциях и симпозиумах, наличие статей в российских и зарубежных журналах.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В диссертационной работе Жито А.В. впервые проведена комплексная оценка состояния сосудистого русла путем определения уровней маркеров фиброза сосудистой стенки и функции эндотелии в совокупности с определением структурного и функционального состояния по данным видеокапилляроскопии и фотоплетизмографии. Необходимо отметить, что в

литературе не описано подобного детального исследования состояния сосудистого русла и оценки взаимосвязи вышеуказанных показателей с показателями инсулинорезистентности, остаточной секреции поджелудочной железы и степенью компенсации углеводного обмена.

Установление дополнительных путей ускорения сердечно-сосудистого континуума у пациентов с ИБС и сопутствующими нарушениями углеводного обмена имеет важное теоретическое и клиническое значение в современной медицине. В данной работе удалось продемонстрировать возможное ускорение фиброза сосудистой стенки за счет гиперактивации металлопротеиназы-9 с последующей компенсаторной избыточной выработкой ее основного ингибитора – тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1, что достоверно коррелировало со степенью выраженности нарушения функции эндотелия и нарушений углеводного обмена.

Учитывая хороший методологический уровень проведенного исследования, достаточное количество наблюдений, а также примененные современные статистические методы обработки данных, достоверность научных положений, выводов и заключений диссертационной работы не вызывает сомнений.

Практическая значимость исследования

В данной работе установлен возможный путь дополнительного негативного воздействия хронической гипергликемии, наблюдаемой при сахарном диабете 2 типа на течение ИБС – усугубление выраженности эндотелиальной дисфункции за счет ускорения фиброза сосудистой стенки. Также выявлены достоверные корреляционные связи маркеров фиброза сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции с показателями нарушений углеводного обмена.

Все это позволило сформулировать дополнительные практические рекомендации по расширению обследования пациентов с ИБС, у которых также выявлен сахарный диабет 2 типа. В будущем данное исследование

открывает возможности для более детального изучения влияния нарушений углеводного обмена на состояние функции эндотелия и оценки воздействия современных кардиоваскулярных препаратов и препаратов, снижающих уровень гликемии на данные показатели. Особый интерес могли бы представлять исследования по оценке влияния новых классов сахароснижающих препаратов таких как ингибиторы натрий-глюкозогового котранспортера 2 типа и агонисты рецепторов глюкогоноподобного пептида 1 типа, доказано снижающих сердечно-сосудистый риск.

Результаты диссертационной работы Жито А.В. в настоящий момент используются в клинической практике врачами Университетской клинической больницы №1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Полнота изложения результатов диссертации в научной печати

Результаты проведенной работы нашли отражение в 7 работах, в том числе 3 статьях в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Оценка содержания и оформления диссертации, её завершенность в целом, структура и содержание

Диссертационная работа Жито А.В. оформлена в соответствии с требованиями Министерства науки и высшего образования РФ.

Диссертационная работа изложена на 129 страницах компьютерного текста, включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственного исследования, выводы, практические рекомендации. Все ссылки на источники литературы оформлены правильно. Работа иллюстрирована достаточным количеством рисунков и таблиц.

В разделе «Введение» автором подробно обсуждается актуальность выбранной темы, приводятся цели и задачи, практическая значимость работы. В литературном обзоре приводится подробный анализ функции эндотелия, показателей фиброза сосудистой стенки и дисфункции, а также показателей структурного и функционального состояния сосудистого русла по данным фотоплетизмографии и капилляроскопии. В разделе «Материалы и методы» приводятся демографическая и клиническая характеристики изученных групп пациентов, методы статистической обработки полученных результатов. В данном разделе детально обсуждены принимаемые пациентами лекарственные препараты, проводится сопоставление данных межгрупповых отличий в отношении приема препаратов.

В разделе «Результаты собственного исследования» обсуждены показатели маркеров фиброза сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции и также данные, полученные при проведении фотоплетизмографии и капилляроскопии. Автором работы также проведена подробная оценка состояния углеводного обмена пациентов обеих групп. Приводятся оценки корреляционных связей изученных показателей между собой. Получены данные относительно положительной корреляции показателей эндотелиальной дисфункции и показателями выраженности нарушений углеводного обмена. Аналогичные данные приведены и в отношении тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1, а для металлопротеиназы-9 – отрицательная корреляция с показателями нарушения углеводного обмена. Автором работы представлена четко выстроенная аргументация относительно полученных корреляционных связей. Однако, как пояснено в работе, требуются дополнительные исследования для поддержания данных аргументов. Основные результаты работы представлены также в форме диаграмм с целью лучшего восприятия.

Подробная обработка полученных данных позволила сформулировать выводы и практические рекомендации. Полученные выводы четко соответствуют поставленным цели и задачам исследования.

Сформулированные практические рекомендации вытекают из проведенной работы и подходят для использования в реальной клинической практике. Список литературы включает 113 источников при этом 100 зарубежных и 13 отечественных авторов.

Диссертационная работа и автореферат написаны хорошим научным языком, легко и с интересом читаются, технически грамотно оформлены, содержат значительный объем новой информации, и указывают на глубокое понимание автором изучаемой проблемы.

Принципиальных замечаний по структуре диссертации, использованным материалам и методам, изложению полученных результатов и содержанию работы нет. Встречающиеся в работе стилистические погрешности и опечатки не влияют на ее научно-практическую ценность.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении работы

Работа оформлена в соответствии с требованиями п.9 «Положения» ВАК, грамотно. Принципиальных замечаний к работе нет.

Есть несколько вопросов дискуссионного характера, не влияющих на общее положительное мнение относительно диссертации:

1. Можно ли имплементировать данные, полученные в Вашей работе на популяцию всех пациентов с ИБС и сахарным диабетом 2 типа.
2. Как Вы оцениваете роль новых классов сахароснижающих препаратов (в том числе, дапаглифлозина, который уже зарегистрирован в РФ даже для лечения пациентов хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка без сахарного диабета) в улучшение показателей фиброза сосудистой стенки и, опосредованно, в уменьшение выраженности степени эндотелиальной дисфункции.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Жито Алексея Владимировича «Маркеры фиброза сосудистой стенки в формировании эндотелиальной дисфункции у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и без него» является законченной

научно-квалификационной работой, в которой обсуждается решение одной из наиболее актуальных задач современной кардиологии – установлению механизмов дополнительного усугубления течения ишемической болезни сердца и у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. У пациентов с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа выявлено более выраженное поражение сосудистого русла, которое коррелирует с повышением уровней маркеров фиброза сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции в данной группе пациентов. Диссертационная работа соответствует критериям, установленным требованиями п.16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденным приказом ректора Сеченовского Университета от 31.01.2020 г. № 0094/Р, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Жито Алексей Владимирович, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук.

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук (14.01.05-кардиология),
профессор, руководитель отдела ангиологии
Федерального государственного бюджетного
учреждения «Национальный медицинский
исследовательский центр кардиологии»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации



Карпов Ю.А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России"
Министерства здравоохранения Российской Федерации
121500, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а.
Тел.: 8 (495) 150-44-19 e-mail: info@cardioweb.ru

Подпись д.м.н., профессора Карпова Ю.А. заверяю:
Ученый секретарь Института клинической кардиологии
им. А.Л. Мясникова, д.м.н.



Жернакова Ю.В.

«12» ноября 2020 г.