

УТВЕРЖДАЮ
Директор
ФГБУ «НМИЦ ТПМ
Минздрава России»,

д.м.н., профессор, член-корр. РАН
Драпкина Оксана Михайловна

«16» ноября 2020 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России о научно-практической значимости диссертационной работы 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 к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет ДСУ 208.001.05 по специальности 14.01.05 – Кардиология.

Актуальность темы исследования

Высокая распространенность ишемической болезни сердца диктует необходимость проведения новых исследований с целью улучшения прогноза пациентов с данной патологией. Крупные успехи в лечении ишемической болезни сердца в последние десятилетия привели к значительному улучшению прогноза пациентов. В то же время известно, что даже, несмотря на оптимальное медикаментозное терапевтическое и хирургическое лечение, у пациентов с ишемической болезнью сердца сохраняется так называемый остаточный риск сердечно-сосудистых

заболеваний. Наличие сопутствующего сахарного диабета 2 типа значительно ухудшает прогноз пациентов с ишемической болезнью сердца, что увеличивает данный остаточный риск. Тем более, что отмечается тенденция к увеличению сочетания данных патологий. Выявление механизмов, за счет которых сахарный диабет 2 типа приводит к ухудшению прогноза пациентов с ишемической болезнью сердца приобретает чрезвычайную актуальность.

Предложенная ранее глюкозоцентрическая модель в лечении сахарного диабета 2 типа продемонстрировала свою недостаточную эффективность. В настоящий момент, помимо сахароснижающего эффекта, важное значение имеют другие плеiotропные эффекты эугликемической терапии.

В данной работе подробно произведена оценка показателей фиброза сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции. Эндотелиальная дисфункция, сопровождающая все основные стадии сердечно-сосудистого континуума, значительно более выражена при наличии у пациентов с ишемической болезнью сердца дополнительных нарушений углеводного обмена. Оценка роли фиброза сосудистой стенки и ее маркеров (в том числе, матриксной металлопротеиназы-9 и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1) имеет большой теоретический и практический интерес.

Таким образом, диссертация Жито Алексея Владимировича является актуальной в связи с высокой распространенностью ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2 типа и частым их сочетанием. Оценка роли маркеров фиброза сосудистой стенки в формировании эндотелиальной дисфункции представляется необходимой и важнейшей задачей в понимании течения данных заболеваний.

Связь работы с темами научно-практических работ

Диссертационная работа Жито А.В. выполнена в соответствии с тематическим планом научно-исследовательских работ Сеченовского университета.

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

Высказанные диссертантом положения, выводы и рекомендации представляются аргументированными и обоснованными. Обследовано достаточное количество больных с ишемической болезнью сердца и ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. Автор демонстрирует глубокое понимание изучаемой проблематики, чётко и обоснованно формулирует цель и задачи исследования. Изученные выборки пациентов были репрезентативны, число включенных в исследование и проанализированных пациентов являлось достаточным для выявления искомых статистических закономерностей. Формирование групп соответствовало современным требованиям доказательной медицины. Диагнозы устанавливались на основании соответствующих рекомендаций Министерства здравоохранения РФ.

Необходимо отметить высокий методический уровень выполненной работы, глубокую проработку литературы, использование современных методов исследования, которые соответствовали поставленным задачам. При обработке данных использован статистический анализ по многоуровневой программе, что также подтверждает достоверность полученных автором результатов.

Научные положения, выводы и практические рекомендации, изложенные автором, обоснованы и также полностью соответствуют целям и задачам исследования. Оригинальность и достоверность исследования подтверждаются апробацией результатов на конференциях и симпозиумах, наличием статей в российских и зарубежных журналах.

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

В современной литературе не приведено результатов исследований по оценке вклада хронического нарушения углеводного обмена в формирование эндотелиальной дисфункции за счет гиперактивации процессов фиброза сосудистой стенки и корреляции данных процессов с инструментальными показателями структурно-функциональных нарушений углеводного обмена у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и без него. В работе также произведена оценка корреляционной связи вышеуказанных показателей с показателями выраженности нарушений углеводного обмена, сохранности остаточной секреции островкового аппарата поджелудочной железы.

Поиск новых, ранее неизученных механизмов усугубления кардиоваскулярного прогноза у пациентов с ишемической болезнью сердца,отягощенной нарушениями углеводного обмена, обладает исключительной научной новизной и представляет значительный клинический и фундаментально-теоретический интерес.

Практическая значимость исследования

В данной работе подтверждено значительное ухудшение функции эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца даже в случае незначительных и невыраженных нарушений углеводного обмена с достижением индивидуальных целевых значений гликированного гемоглобина. Данная особенность - обследование уже компенсированных пациентов с сахарным диабетом 2 типа - дает возможность продемонстрировать, что даже незначительные нарушения углеводного обмена приводят к усилению эндотелиальной дисфункции, что может способствовать ускорению основных этапов сердечно-сосудистого континуума.

Также доказана гиперэкспрессия маркеров фиброза сосудистой стенки у пациентов с ишемической болезнью сердца, отягощенной сахарным диабетом 2 типа при сравнении с пациентами с ишемической болезнью сердца без нарушений углеводного обмена.

Все вышесказанное дает дополнительный вектор в изучении механизмов улучшения кардиоваскулярного прогноза у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. Данная работа демонстрирует необходимость дальнейших исследований с целью уточнения значений индивидуальных целевых показателей компенсации углеводного обмена у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Результаты диссертационного исследования Жито А.В. используются в клинической практике врачами кардиологического отделения №1 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

По результатам исследования автором опубликовано 7 печатных работ, в том числе 3 статьи 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. Полученные данные диссертационного исследования были представлены на конференциях и съездах как всероссийского, так и международного уровня, что подтверждает обоснованность результатов, выводов и рекомендаций.

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

Диссертация Жито А.В. изложена на 129 страницах машинописного текста, построена в традиционном стиле. Работа состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, обсуждение результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа иллюстрирована таблицами и рисунками в достаточном количестве в каждом разделе. Таблицы и рисунки правильно доносят результаты исследования и оформлены корректно.

Во введении автор подробно обсуждает актуальность выбранной темы, четко формулирует цели и задачи, практическую значимость работы. В следующем разделе – литературном обзоре - подробно обсуждена функция эндотелия и нарушения его работы, серологические маркеры эндотелиальной дисфункции. Обсуждены вопросы фиброза сосудистой стенки, проведено подробное обсуждение таких маркеров фиброза сосудистой стенки, как металлопротеиназа-9 и тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1. Также приведена характеристика инструментальных методов исследования сосудов – фотоплетизмографии и капилляроскопии. В разделе «материалы и методы» приведена подробная демографическая и клиническая характеристики изученных групп пациентов, методы статистической обработки полученных результатов. В разделе «результаты собственного исследования» детально приводятся данные оценки маркеров фиброза сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции, показателей структурных и функциональных изменений сосудистого русла и отдельно – показателей углеводного обмена пациентов обеих групп. Далее приводится корреляционный анализ вышеуказанных показателей. Результаты подробно представлены в форме диаграмм строго в соответствии с поставленными задачами.

На основании подробного и всестороннего изучения пациентов обеих групп были сформулированы выводы и практические рекомендации. Выводы к работе приведены также соответственно поставленным задачам. Практические рекомендации сформулированы четко и могут быть реализованы в клинической практике. Приведен структурированный анализ конкретного пациента в разделе «клинический случай». Список литературы включает 113 источников при этом 100 зарубежных и 13 отечественных авторов.

Диссертационная работа и автореферат написаны хорошим 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 опечатки и стилистические ошибки не влияют на ее научно-практическую ценность.

Заключение

Таким образом, диссертация 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, содержащей решение актуальной задачи – оценке вклада нарушений углеводного обмена в активацию процессов фиброза сосудистой стенки, усугубляющих эндотелиальную дисфункцию у пациентов с ишемической болезнью сердца, отягощенной сахарным диабетом 2 типа и корреляции маркеров данных процессов со структурно-функциональными нарушениями сосудов разного калибра. 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.

Отзыв на диссертацию рассмотрен на заседании отдела профилактики метаболических нарушений Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России (протокол № 3 от «05» ноября 2020 г.).

Доктор медицинских наук
(14.01.05-кардиология),
профессор



Небиеридзе Давид Васильевич

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России

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

Тел.: 8 (495) 623-86-36

e-mail: gnicpm@gnicpm.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора Д.В. Небиеридзе **заверяю**:
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России,
кандидат медицинских наук



Елена Александровна
Поддубская

«16» ноября 2020 г.