

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе
и общественным связям
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
кандидат медицинских наук, доцент
Бутнару Д.В.

20 20 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения
Российской Федерации (Сеченовский Университет)**

**на основании решения заседания кафедры госпитальной терапии №1 факультета
клинической медицины им. Н.В. Склифосовского**

Диссертация «Маркеры фиброза сосудистой стенки в формировании эндотелиальной дисфункции у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и без него» выполнена на кафедре госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) Жито Алексеем Владимировичем, 1993 года рождения, гражданство РФ, окончил ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) в 2016 году по направлению/по специальности «Лечебное дело».

В 2017 году зачислен в число аспирантов 1-ого курса на очную/заочную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 14.01.05 - Кардиология. Отчислен из аспирантуры в 2020 году в связи с окончанием обучения.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2020 году в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Научный руководитель: Привалова Елена Витальевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Тема диссертационного исследования была утверждена в редакции: «Маркеры фиброза сосудистой стенки в формировании эндотелиальной дисфункции у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и без него» на заседании Ученого совета на Ученом совете лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, протокол № 4001/АС-32 от 01 ноября 2017 года.

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Маркеры фиброза сосудистой стенки в формировании эндотелиальной дисфункции у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и без него», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 - Кардиология, принято следующее заключение:

Оценка выполненной соискателем работы

Диссертационная работа Жито Алексея Владимировича на тему «Маркеры фиброза сосудистой стенки в формировании эндотелиальной дисфункции у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и без него» по специальности 14.01.05 – Кардиология является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Актуальность темы диссертационного исследования

Актуальность работы в настоящее время не вызывает сомнений. Частота встречаемости ишемической болезни сердца (ИБС) постоянно растет. Аналогичные показатели демонстрирует сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа). Соответственно, комбинация данных заболеваний встречается в практике терапевтов, врачей общей практики, кардиологов, эндокринологов значительно чаще с каждым годом. Данная коморбидность часто не воспринимается должным образом врачами данных профилей в силу предполагаемого разного патогенеза и исходов. В то же время, становится очевидным, что вклад СД 2 типа в формирование сердечно-сосудистых осложнений ИБС остается недооцененным. Патофизиологически доказано, что ИБС и СД 2 типа разделяют множество общих путей прогрессирования сердечно-сосудистого континуума и ускоряя каждый из них. В настоящий момент, несмотря на оптимизацию терапевтических

подходов, у пациентов с ИБС сохраняется значительный остаточный риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Аналогичным образом, прогноз пациентов с СД 2 типа, определяется, в первую очередь, смертностью от ССО и по требованиям американских и европейских регуляторных органов все новые сахароснижающие препараты должны способствовать улучшению СС прогноза. Важность совместного мультидисциплинарного кардиологического и эндокринологического подхода в лечении пациентов с сочетанной патологией ИБС + СД 2 типа подчеркнута в новых рекомендациях европейского общества кардиологов 2019 г по сахарному диабету, преддиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. Таким образом, в настоящий момент четко возникла необходимость уточнения общих патогенетических путей в уточнении прогрессирования данных заболеваний.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе Жито А.В., получены им самостоятельно на базе кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского и Межклинической лаборатории ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления диссертационного исследования. Планирование работы, поиск и анализ литературы по теме диссертации, набор пациентов, формирование базы данных, статистическая обработка, обобщение и анализ полученных результатов, формулировка выводов, написание статей и диссертации выполнены лично автором. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от определения цели и постановки задач до клинической реализации исследования, анализа результатов и предложены практические рекомендации.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Автором проделана большая работа по обследованию 29 пациентов с ИБС и 31 пациента с сочетанием ИБС + СД 2 типа. Выводы и практические рекомендации автора диссертации основаны на результатах широкопрофильного обследования данных групп больных. План обследования пациентов соответствовал целям и задачам исследования. Результаты исследования научно обоснованы. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом. Первичная документация (протоколы исследований, опросники, компьютерные базы данных) проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Научная новизна результатов проведенных исследований

В диссертационной работе впервые проведен анализ взаимосвязи степени выраженности фиброза сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции путем оценки сывороточных уровней соответствующих маркеров, а также при помощи проведения фотоплетизмографии и видеокапилляроскопии в качестве неинвазивной диагностики состояния микро- и макроциркуляторного русла у пациентов с ИБС в сочетании с СД 2-го типа и без него. Впервые получены данные о влиянии фиброза сосудистой стенки не только на маркеры эндотелиальной дисфункции, но и структурно-функциональные изменения сосудистой стенки, а также о степени корреляции данных показателей с выраженностью инсулинорезистентности остаточной секреции β -клеток и степенью компенсации углеводного обмена.

Практическая значимость проведенных исследований

В настоящем исследовании впервые получены данные о влиянии выраженности фиброза сосудистой стенки не только на маркеры эндотелиальной дисфункции, но и структурно-функциональные изменения сосудистой стенки у пациентов с ИБС в сочетании с СД 2-го типа и без него. При помощи полученной информации удалось установить дополнительные патогенетические связи в генезе указанных патологии и их осложнений. Тем самым сформированы предпосылки для дальнейшего изучения взаимосвязи выраженности фиброза сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции у пациентов с ИБС и возможного аддитивного влияния сахарного диабета 2-го типа путем проведения длительных проспективных когортных исследований. На основании результатов данного исследования выявлено, что маркеры фиброза сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции имеют значимые корреляции с показателями фотоплетизмографии и видеокапилляроскопии, из этого следует, что уровни данных маркеров имеют высокую предсказательную ценность в оценке состояния как крупных артерий, так и сосудов микроциркуляторного русла. Таким образом, определение маркеров фиброза сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции (ЭД) может иметь важное значение в ранней диагностике осложнений и оценке прогноза у пациентов с ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа и без него. Особенно важно отметить, что повышение уровней маркеров фиброза сосудистой стенки и ЭД может свидетельствовать о начальных этапах повреждения сосудистого русла, когда еще не наблюдается клинически значимого поражения органов. Практическая значимость может быть обусловлена, в том числе, возможностью оценки эффективности подобранной для конкретного пациента кардиоваскулярной терапии по уровням динамики маркеров фиброза сосудистой стенки и ЭД и динамике показателей микро- и макроциркуляторного русла с целью уменьшения сердечно-сосудистых рисков в данных группах пациентов.

В ходе исследования было выявлено, что наличие корреляции таких маркеров фиброза сосудистой стенки, как ММП-9, ТИМП-1 и их соотношения, ММП-9/ТИМП-1, а также маркера эндотелиальной дисфункции, молекулы адгезии, Е-селектина с показателями морфофункциональных нарушений сосудистого русла на разных уровнях его поражения позволяет ММП-9, ТИМП-1, ММП-9/ТИМП-1, Е-селектину быть также маркерами поражения сосудистого русла на разных уровнях.

Сахарный диабет 2-го типа даже при компенсации показателей углеводного обмена оказывает значимое воздействие на уровни Е-селектина, ММП-9, ТИМП-1, ММП-9/ТИМП-1. Предположительно данные маркеры и являются одними из тех промежуточных звеньев, которые усугубляют течение ИБС, осложненной наличием СД 2-го типа.

Пациентам с ИБС без СД 2-го типа необходимо совместное определение уровней глюкозы и инсулина крови с целью расчета индекса инсулинорезистентности НОМА.

Ценность научных работ соискателя ученой степени

Выполненные научные работы имеют большой научно-практический интерес, позволяют шире взглянуть на кардиоваскулярную профилактику в категории пациентов с ИБС, в том числе в сочетании с СД 2 типа по средствам поиска новых патофизиологических механизмов развития фиброза сосудистой стенки.

Внедрение результатов диссертационного исследования в практику

Практические рекомендации, разработанные в диссертации, используются в клинической практике в отделении кардиологии №1 Университетской клинической больницы № 1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)

Этическая экспертиза пройдена, диссертация полностью соответствует требованиям локального этического комитета, исследование: «Маркеры фиброза сосудистой стенки в формировании эндотелиальной дисфункции у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и без него» одобрено локальным этическим комитетом, выписка из протокола №11-18 заседания локального этического комитета от 05.12.18г. (исполнитель - Жито Алексей Владимирович).

Постановили: принять к сведению исследование в рамках диссертационной работы: «Маркеры фиброза сосудистой стенки в формировании эндотелиальной дисфункции у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и без него»

Научная специальность, которой соответствует диссертация

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Маркеры фиброза сосудистой стенки в формировании эндотелиальной дисфункции у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и без него» соответствует специальности 14.01.05– Кардиология.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По результатам исследования автором опубликовано 7 работ, в том числе 3 статей 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.

Статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета (*не менее 3*):

- 1) Положительный терапевтический эффект применения блокатора if-каналов ивабрадина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса левого желудочка ишемического генеза и наследственной тромбофилией (клиническое наблюдение) / Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова, И.С. Ильгисонис, Ю.И. Найманн, А.В. Жито // Кардиосоматика. – 2019. – Т. 10, № 3. – С. 79–84.
- 2) E-селектин как маркер дисфункции эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа / А.В. Жито, А.О. Юсупова, М.В. Кожевникова, А.А. Щендрыгина, Е.В. Привалова, Ю.Н. Беленков // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 4. – С. 24–30.
- 3) Маркеры фиброза сосудистой стенки у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа / А.В. Жито, А.О. Юсупова, М.В. Кожевникова, Е.В. Привалова, Ю.Н. Беленков // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. Научный журнал. – 2020. – Т. №4 – С. 7-13.

в иных изданиях:

- 1) Применение селективного ингибитора if-каналов ивабрадина у пациентов с ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью с высокой частотой сердечных сокращений / Ю.Н. Беленков, И.С. Ильгисонис, Ю.И. Найманн, Е.В. Привалова, А.В. Жито // Кардиология. – 2019. – Т. 60, № 6. – С. 71–77.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1) Структурные нарушения микроциркуляции у пациентов с ИБС в сочетании с СД 2-го типа и без него / А.В. Жито, Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова, А.О. Юсупова, М.В. Кожевникова, А.А. Щендрыгина // Матер. XXII Науч.-практ. конф. «Российская наука в современном мире» (Москва, 29 мая 2019 г.) – М.: НИЦ «Актуальность РФ», 2019. – С. 102–104.

Диссертация соответствует требованиям п. 19 Положения о присуждении ученых степеней Университета и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа «Маркеры фиброза сосудистой стенки в формировании эндотелиальной дисфункции у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и без него» Жито Алексея Владимировича рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности(ям) 14.01.05 - Кардиология .

Заключение принято на заседании кафедры Госпитальной терапии №1 ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

На заседании присутствовало 31 человек. Результаты голосования: «за» 31 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет, протокол № 13 от 19.06.2020 года.


Председатель:

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН
заведующий госпитальной терапии №1 кафедрой
Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)


Ю.Н. Беленков

Согласовано:

Директор Центра аттестации
научно-педагогических работников


Н.И. Аристер