

О Т З Ы В

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Шварца Юрия Григорьевича на диссертационную работу Тарасова Андрея Анатольевича «Патогенетическое и прогностическое значение эндотелиальной дисфункции и иммунного воспаления в развитии сосудистых поражений при ишемической болезни сердца и сахарном диабете 2 типа» по специальности 14.01.04 - внутренние болезни.

Актуальность темы исследования

Представленная на рецензию диссертационная работа Тарасова А.А. раскрывает ключевые звенья патогенеза атеросклероз-ассоциированных сосудистых поражений при ишемической болезни сердца (ИБС) и сахарном диабете (СД) 2 типа. Она посвящена изучению роли циркулирующих маркёров ЭД, отражающих различные функции сосудистого эндотелия (эндотелина-1, фактора фон Виллебранда и эндотелиальной NO-синтазы), ключевых провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6) и аутоантител к соединительнотканному матриксу сосудистой стенки (коллагену I и III типов, сульфатированным гликозаминогликанам и гиалуроновой кислоте) в повреждении сосудистой стенки при бессимптомном атеросклерозе (БАС), ИБС и СД 2 типа, а также при сочетании ИБС и СД 2 типа.

В настоящее время главенствующей концепцией патогенеза атеросклероза является воспалительная теория, которая рассматривает эндотелиальную дисфункцию как следствие низкоинтенсивного системного воспаления, в реализации которого играют роль традиционные и специфические факторы риска. Получены убедительные доказательства того, что состояние эндотелия, как и функциональная активность клеток-эффекторов, секретирующих медиаторы воспаления, зависят от метаболических нарушений: наличия ожирения, гипергликемии, инсулинорезистентности, дислипидемии, что обуславливает частое сочетание сердечно-сосудистой патологии и СД 2 типа. Несмотря на растущий интерес к изучению воспалительных механизмов в повреждении сосудистой стенки при атеросклерозе, роль иммунных реакций, как и иммуно-опосредованного воспаления в атерогенезе недостаточно раскрыта. Изучение данного аспекта имеет важное значение для медицинской науки, так как маркёры иммунного воспаления и ЭД рассматриваются не только как потенциальные факторы сердечно-сосудистого риска, но и как мишени для таргетной терапии. В связи с этим выполненная автором комплексная оценка нарушений

иммунного статуса в сопоставлении с функциональным состоянием эндотелия представляется весьма актуальной и своевременной. Основная цель представленной работы - получение новых знаний о механизме поражения сосудистой стенки при ИБС и СД 2 типа с уточнением патогенетической связи между атеросклеротическим процессом на разных его стадиях и нарушением углеводного обмена. Для достижения этой цели выполнено серьезное исследование, включавшее количественное определение циркулирующих маркеров ЭД, ключевых провоспалительных цитокинов и аутоантител к компонентам соединительнотканного матрикса у лиц с БАС, ИБС и СД 2 типа. Весьма актуальным является и практический аспект данной работы, т.к. реализация цели ведет к более точному прогнозу риска сердечно-сосудистых событий на основании изученных биомаркеров.

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

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации А. А. Тарасова, основаны на большом клиническом материале, обеспечены правильно спланированным дизайном и методологическим подходом, последовательным выполнением автором всех этапов исследования. Они подтверждены детальным анализом фактического материала при помощи современных статистических методов, что позволяет их считать полностью обоснованными.

При помощи статистических методов автором выявлены наиболее информативные показатели как среди традиционных факторов риска, так и среди маркеров ЭД и иммунного воспаления, определены дискриминационные значения для подтвердивших информативность показателей, при помощи таблиц 2x2 оценена эффективность внесения маркеров иммунного воспаления и ЭД в профиль традиционных факторов риска при БАС, ИБС, СД 2 типа и при сочетании ИБС и СД 2 типа. Выделены конкретные биомаркеры, которые могут рассматриваться как предикторы сердечно-сосудистых осложнений пациентов с неблагоприятным профилем традиционных факторов риска. Проведенный статистический анализ позволил предложить алгоритм стратификации наиболее уязвимых в плане 5-тилетнего риска развития сердечно-сосудистых осложнений

лиц не только при манифестных, но и при латентных формах атеросклероза, а также при наличии нарушений углеводного обмена.

Степень научной новизны, достоверность результатов, выводов и практических рекомендаций

В своей диссертации А.А.Тарасов впервые исследовал иммунологические маркеры повреждения сосудистой стенки при разных клинических вариантах атеросклероза и нарушениях углеводного обмена, а также выполнил комплексный анализ взаимосвязей инструментальных и биохимических показателей, характеризующих эндотелиальную функцию и иммуно-опосредованное воспаление при БАС, ИБС, СД 2 типа и сочетании ИБС с СД 2 типа.

Автором впервые изучены особенности изменения уровня маркёров ЭД, ключевых провоспалительных цитокинов и аутоантител к компонентам соединительнотканного матрикса сосудистой стенки в зависимости от поражения органов-мишеней, наличия МС и СД 2 типа, проведен кластерный анализ и выделены кластеры наиболее значимых в плане развития сердечно-сосудистых осложнений маркёров ЭД и иммунного воспаления в зависимости от наличия манифестной ИБС, наличия СД 2 типа и МС.

Впервые дана оценка прогностической значимости определения маркёров ЭД, уровня провоспалительных цитокинов и уровня аутоантител к компонентам соединительной ткани при БАС, при СД 2 типа и при клинически выраженных формах ИБС, определены дискриминационные значения для прогностически значимых показателей при БАС, при СД 2 типа и при ИБС и дана оценка риска наступления неблагоприятных клинических исходов и предложен инновационный алгоритм стратификации «уязвимых» больных в указанных группах с использованием уровней циркулирующих маркёров ЭД, ключевых провоспалительных цитокинов и аутоантител к компонентам соединительнотканного матрикса сосудистой стенки.

На основании полученных данных был предложен инновационный алгоритм стратификации наиболее уязвимых в плане развития сердечно-сосудистых осложнений лиц в исследованных группах на основе оценки профиля традиционных факторов риска и показателей маркёров ЭД и иммунного воспаления.

Достоверность результатов обеспечена достаточным количеством клинического материала: в исследование было включено 488 человек, из которых было сформировано 3 основных клинических группы: первая – из лиц, имеющих клинические и/или

инструментальные признаки ИБС, вторая – из лиц, страдающих СД 2 типа, третья – из лиц без клинических и инструментальных признаков ИБС, не страдающих СД, у которых по результатам дополнительно проведенных в процессе скрининга инструментальных исследований был выявлен бессимптомный атеросклероз, и контрольная группа лиц без признаков атеросклеротического поражения крупных сосудов.

Обследование пациентов осуществлялось на базах кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ВолгГМУ с применением современных методов клинической, лабораторной и инструментальной диагностики. Достоверность результатов работы, полученных диссертантом и выводов, сделанных на их основе, не вызывает сомнений. Выводы, практические рекомендации, научные положения, выдвинутые автором, вытекают из существа изложенного материала и подтверждены результатами, полученными в ходе исследования. Содержание автореферата полностью соответствует материалу диссертации и отражает ее основные положения.

Значимость полученных автором результатов для науки и практики

Диссертационная работа А.А.Тарасова имеет несомненную практическую и теоретическую ценность. Она вносит важный вклад в раскрытие ключевых звеньев патогенеза атеросклероз-ассоциированных сосудистых поражений при БАС, ИБС и СД 2 типа.

В результате проведенного диссертантом исследования получены доказательства взаимосвязи воспалительных иммунных механизмов, продукции аутоантител к соединительнотканным компонентам сосудистой стенки с развитием ЭД и атерогенезом. Обнаружены особенности изменений профиля циркулирующих маркёров иммунного воспаления и ЭД в зависимости от наличия манифестной ИБС, наличия метаболического синдрома, СД 2 типа и от тяжести поражения миокарда и почек. Наряду с этим продемонстрирован вклад маркёров иммунного воспаления и ЭД в развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при ИБС, СД 2 типа и БАС, что говорит о прогностической значимости указанных биомаркеров. Полученные результаты имеют прямой выход в практику, т.к. на их основе разработан и предложен унифицированный алгоритм стратификации сердечно-сосудистого риска.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты докторской диссертации Тарасова А.А. могут быть рекомендованы внедрению в учебный процесс медицинских вузов, а также к использованию в

практическом здравоохранении. Внедрение разработанного автором алгоритма с включением в систему стратификации оригинальных биомаркеров ЭД и иммунного воспаления как предикторов сердечно-сосудистых событий позволит повысить качество оценки кардиоваскулярного риска.

Содержание диссертации и ее завершенность

Диссертация А.А. Тарасова представляет собой завершенную научную работу. Она состоит из введения и 10 глав: 3 глав, посвященных обзору литературы и 7 глав, содержащих результаты собственных исследований, а также выводов и практических рекомендаций, содержит 37 таблиц и 111 рисунков, изложена в традиционном стиле. Библиографический указатель состоит из 435 источников, из них 138 представлено источниками отечественной и 297 - зарубежной литературы.

В первых трех главах, представляющих из себя обзор литературных данных по изучаемой проблеме, освещены современные подходы к оценке факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, обсуждается роль дисфункции эндотелия и иммунного воспаления в развитии и прогрессировании коронарного атеросклероза, а также приводятся современные данные об особенностях развития ЭД и системного воспалительного ответа в условиях хронической гипергликемии при сахарном диабете 2 типа.

Как следует из обзора литературы, биомаркёры являются наиболее активно изучаемыми в настоящее время потенциальными факторами риска. Изучение циркулирующих молекул, отражающих эндотелиальную функцию, ключевых провоспалительных цитокинов и аутоантител к соединительнотканным компонентам сосудистой стенки как рекласификаторов риска сердечно-сосудистых осложнений в дополнение к традиционным факторам является наиболее перспективным направлением для оптимизации прогнозирования. Обзор литературы достаточно полно раскрывает состояние исследуемой проблемы и логично обосновывает цель и задачи, стоящие перед диссертантом.

Четвертая глава диссертации посвящена анализу клинического материала, в ней представлен дизайн исследования, приведены критерии включения в исследование, подробно изложены клинические, инструментальные и лабораторные методы обследования пациентов, описаны статистические методы, примененные для обработки результатов. Автор дает характеристику основных и контрольной групп пациентов,

включенных в исследование. Подробно изложены гендерно-возрастные характеристики пациентов, показано, что значимых статистических различий между исследуемыми группами нет.

Дизайн исследования спланирован грамотно, в нем четко определены задачи для каждого из этапов исследования, соблюден принцип преемственности, каждая новая задача базируется на результатах решения предыдущей.

Главы с пятой по десятую диссертации посвящены представлению результатов, полученных автором в результате проведенного исследования.

Пятая глава посвящена сравнительной оценке маркёров ЭД, уровня аутоантител и провоспалительных цитокинов и особенности течения сердечно-сосудистой патологии в основных и в контрольной группах пациентов, шестая - анализу взаимосвязей маркёров ЭД, уровня аутоантител и провоспалительных цитокинов между собой и с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний в основных группах, седьмая - сравнительному анализу показателей маркёров ЭД, провоспалительных цитокинов и аутоантител в зависимости от ассоциированных клинических состояний и поражения органов-мишеней.

В этих главах автором показано, что степень изменения уровня провоспалительных цитокинов, аутоантител к компонентам соединительной ткани и циркулирующих маркёров ЭД отражает тяжесть сосудистых поражений, зависит от наличия ассоциированных клинических состояний и уровни исследованных маркёров коррелируют с основными структурно-функциональными характеристиками сердечно-сосудистой системы и отражают поражение органов-мишеней.

В восьмой главе представлены результаты кластерного анализа, при помощи которого дается комплексная оценка вклада традиционных факторов в развитие сердечно-сосудистых осложнений у лиц в основных группах и выделяются профили наиболее значимых в плане развития неблагоприятных событий факторов: при бессимптомном атеросклерозе это возраст, индекс курения и наличие абдоминального ожирения, при ИБС в отсутствие СД 2 типа - возраст, уровень общего холестерина, наличие абдоминальное ожирение, уровень вч-СРБ, фракция выброса левого желудочка и рСКФ. При СД 2 типа в отсутствие ИБС - уровень ХС-ЛПНП, концентрация ТГ, уровень HbA1c и уровень систолического АД; при ИБС на фоне СД 2 типа - уровень HbA1c, уровень вч-СРБ, фракция выброса левого желудочка и рСКФ.

Девятая глава диссертации посвящена комплексной оценке вклада маркёров ЭД, провоспалительных цитокинов и аутоантител в развитие сердечно-сосудистых событий в основных группах больных.

При помощи кластерного анализа автором показано, какие именно классические факторы риска и маркёры ЭД и иммунного воспаления вносят наибольший вклад в развитие сердечно-сосудистых осложнений при БАС, при ИБС в отсутствие СД 2 типа, при СД 2 типа в отсутствие ИБС и при ИБС на фоне СД 2 типа.

В десятой главе диссертации приведены данные по оценке информативности внесения маркёров ЭД и иммунного воспаления в систему стратификации сердечно-сосудистого риска. Автором применены такие надежные методы статистического анализа, как ROC-анализ и анализ сопряженности (таблицы 2x2).

Диссертация А.А.Тарасова изложена в традиционном стиле, последовательно, грамотно, она хорошо оформлена, иллюстрирована достаточным количеством таблиц и рисунков, в которых представлен фактический материал. Принципиальных замечаний по работе нет, но в процессе прочтения диссертации А.А.Тарасова у меня возник ряд вопросов, требующих пояснения.

1. Возможно ли использование предложенного Вами алгоритма стратификации риска в случаях, если дискриминационные значения традиционных факторов риска из предложенного профиля не достигают критических величин? Можно ли только на основании изученных биомаркеров прогнозировать кардиоваскулярный риск?
2. Какие биологические эффекты исследованных Вами провоспалительных цитокинов могут иметь значение в возникновении и прогрессировании атеросклеротического процесса?
3. В настоящее время активно изучаются антицитокиновые препараты. Как Вы считаете, следует ли рассматривать провоспалительные цитокины не только как маркёры воспаления, но и как потенциальные мишени для фармакотерапии?

Заданные вопросы не снижают научно-практической значимости представленной работы и носят уточняющий характер.

Заключение

Диссертационная работа Тарасова Андрея Анатольевича «Патогенетическое и прогностическое значение эндотелиальной дисфункции и иммунного воспаления в развитии сосудистых поражений при ишемической болезни сердца и сахарном диабете 2

Таким образом, диссертация А. А. Тарасова «Патогенетическое и прогностическое значение эндотелиальной дисфункции и иммунного воспаления в развитии сосудистых поражений при ишемической болезни сердца и сахарном диабете 2 типа» как самостоятельно выполненная, завершенная научно-квалификационная работа по актуальности, новизне, методическому уровню и научно-практической значимости полностью соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями, утвержденными в Постановлении Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168 в части требований, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

folly

« 18 » марта 2020 г.

Подпись д.м.н., профессора Ю.Г. Шварца заверяю
Ученый секретарь ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ
им. В.И. Разумовского д.м.н., доцент



Министерство образования и науки Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научно-образовательный центр «Русский ГМУ»

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте, докторе медицинских наук, профессоре Шварц Ю.Г. по диссертационной работе Тарасова Андрея Анатольевича «Патогенетическое и прогностическое значение эндотелиальной дисфункции и иммунного воспаления в развитии сосудистых поражений при ишемической болезни сердца и сахарном диабете 2 типа» по специальности 14.01.04 - внутренние болезни в диссертационный совет Д 08.008.10 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1)

Фамилия, имя, отчество	Шварц Юрий Григорьевич
Ученая степень	Доктор медицинских наук
Шифр и наименование специальности, по которой защищена диссертация	14.00.37 - Анестезиология и реаниматология 14.01.05 - Кардиология
Наименование организации места работы	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования „Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского“ Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Адрес места работы	410012, Приволжский федеральный округ, Саратовская область, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112.
Структурное подразделение и должность	Кафедра факультетской терапии лечебного факультета, заведующий кафедрой
Телефон организации места работы	+7 845-2-27-33-70

Основные публикации официального оппонента

1.	Мясоедова Е.И., Воронина Л.П., Полунина О.С., Шварц Ю.Г. Показатели левожелудочково-артериального взаимодействия при хронических формах ишемической болезни сердца: связь с уровнями проадреномедулина и N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида типа В // Кардиология. 2019. Т. 59. № S6. С. 41- 50.
2.	Елькина А.Ю., Акимова Н.С., Шварц Ю.Г., Мартынович Т.В., Федотов Э.А. Показатели регуляции сосудистого тонуса и полиморфизм генов, ассоциированный с кардиоваскулярным риском, у молодых, относительно здоровых лиц // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019. Т. 18. № 2. С. 45- 50.
3.	Мясоедова Е.И., Шварц Ю.Г., Полунина О.С., Воронина Л.П. Влияние сопутствующей хронической обструктивной болезни легких на состояние левожелудочково-артериального взаимодействия у больных ишемической кардиомиопатией // Российский кардиологический журнал. 2019. Т. 24. № 2. С. 38-43.

4.	Полунина Е.А., Шварц Ю.Г., Севостьянова И.В., Полунина О.С., Воронина Л.П. Прогностическое значение изучения vntr-полиморфизма intron 4 гена эндотелиальной синтазы оксида азота у больных с хронической сердечной недостаточностью // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018. Т. 17. № 1. С. 37-42
5.	Царева М.О., Корсунова Е.Н., Шмойлова А.С., Шварц Ю.Г. Артериальная гипертензия во время занятий спортом у лиц среднего и пожилого возраста // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018. Т. 17. № 1. С. 20- 24.
6.	Мясоедова Е.И., Севостьянова И.В., Шварц Ю.Г., Белякова И.С., Воронина Л.П. Клинико-анамнестические аспекты синтеза антител к коллагену III типа у больных ишемической кардиомиопатией // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 5. С. 84.

Заведующий кафедрой факультетской терапии
лечебного факультета ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ
им. В. И. Разумовского Минздрава России,
докт. мед. наук, профессор



Шварц Ю.Г.

Подписи

ЗАВЕРЯЮ
Начальник ОК ОГМУ



Председателю диссертационного совета Д 208.008.10
при Федеральном государственном бюджетном
образовательном учреждении высшего образования
«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
профессору, д.м.н. Стаценко М.Е.
заведующего кафедрой факультетской терапии
лечебного факультета ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ
им. В. И. Разумовского Минздрава России,
докт. мед. наук, профессора Шварца Юрия Григорьевича

Я, Шварц Юрий Григорьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой
факультетской терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им.
В. И. Разумовского Минздрава России, даю свое письменное согласие выступить
в качестве официального оппонента на защите диссертационной работы
соискателя Тарасова Андрея Анатольевича «Патогенетическое и прогностическое
значение эндотелиальной дисфункции и иммунного воспаления в развитии
сосудистых поражений при ишемической болезни сердца и сахарном диабете 2
типа», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Заведующий кафедрой факультетской терапии
лечебного факультета ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ
им. В. И. Разумовского Минздрава России,
докт. мед. наук, профессор

Шварц Ю.Г.

« 20 » 01 2020 года.

Подписи

