ОТЗЫВ
ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой внутренних болезней №2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации Багрия Андрея Эдуардовича на диссертационную работу Усеиновой Реан Хайриевны «Клиническое и прогностическое значение дисбаланса липополисахарид-связывающих систем у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и артериальной гипертензией», представленную в диссертационный совет 24.2.318.02 на базе ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. — Внутренние болезни

Актуальность темы диссертационного исследования

Сахарный диабет 1 типа (СД1) относится к числу весьма актуальных заболеваний современности, поскольку поражает преимущественно лиц молодого возраста и ассоциирован с ранним развитием сердечно-сосудистых осложнений, которые являются главной причиной преждевременной смертности. Особую клиническую проблему представляет коморбидность СД1 и артериальной гипертензии (АГ): даже при удовлетворительном контроле гликемии артериальная гипертензия ускоряет поражение органов-мишеней, а традиционные прогностические шкалы, ориентированные на взрослую популяцию, оказываются малоприменимыми для молодых пациентов с СД1. В настоящее время убедительно показана роль эндотоксина (липополисахарида, ЛПС) в активации аутореактивных лимфоцитов и в дебюте СД1 типа [Окороков П. Л. (2019), Jansson Sigfrids F. и соавт., 2022].

Диссертация Усеиновой Р.Х. посвящена изучению роли дисбаланса липополисахарид-связывающих систем и хронического низкоинтенсивного воспаления в формировании артериальной гипертензии и поражении миокарда у пациентов с СД1. Следует признать, что концепция метаболической эндотоксинемии в последние два десятилетия получила наиболее убедительное развитие применительно к сахарному диабету 2 типа и ожирению, где были установлены четкие ассоциации между транслокацией

липополисахарида, инсулинорезистентностью и атерогенной дислипидемией. Что же касается сахарного диабета 1 типа, накопленный массив данных остается фрагментарным: единичные исследования касаются преимущественно дебюта заболевания или отдельных микроангиопатических осложнений, тогда как сведения о состоянии липополисахарид-связывающих систем при длительном течении СД1 и, в особенности, при присоединении артериальной гипертензии, носят разрозненный и нередко противоречивый характер. Именно этот пробел и восполняет рецензируемая работа.

Учитывая вышеизложенное, диссертационная работа Усеиновой Р.Х., посвященная исследованию клинического и прогностического значения дисбаланса липополисахарид-связывающих систем у больных СД 1 типа и артериальной гипертензией, а также поиску новых патогенетических маркеров, позволяющих на доклиническом этапе выявлять пациентов с высоким риском кардиоваскулярного ремоделирования, имеет высокую актуальность.

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

Работа выполнена на достаточном клиническом материале: обследовано 78 пациентов с СД1 (45 — без АГ, 33 — с верифицированной АГ) и 23 практически здоровых лиц контрольной группы. Методический уровень исследования высок: использованы современные высокоинформативные иммуноферментные методы определения ЛПС, липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ), бактерицидного белка, увеличивающего проницаемость (BPI) и вч-СРБ, инструментальные методики (суточное мониторирование АД с анализом параметров сосудистой ригидности, эхокардиография с тканевой допплерографией, ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий). Статистическая обработка выполнена корректно с применением современных статистических методов обработки полученных результатов, включая расчеты минимальной выборки пациентов, непараметрического U-критерия Манна–Уитни, критерия Краскелла-Уоллиса для сравнения более чем двух независимых групп, критерия χ^2 (хи-квадрат) с поправкой Йетса и точный двусторонний критерий Фишера для оценки взаимосвязей между количественными показателями, непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена и ROC-анализа, что подтверждает достоверность полученных результатов.

Сформулированные научные положения, выводы и практические рекомендации аргументированы, логично вытекают из результатов исследования и соответствуют поставленным задачам. Достоверность работы

подтверждается достаточным объемом выборки, применением современных методов диагностики и статистической обработки.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Научная новизна диссертации Усеиновой Р.Х. заключается в комплексной оценке основных компонентов липополисахарид-связывающих систем у пациентов с СД1 в зависимости от наличия АГ. Автором впервые показано, что уже при изолированном СД1 формируется глубокий дисбаланс эндотоксинреализующих и эндотоксиннейтрализующих систем, который при присоединении АГ приобретает качественно иные черты: на фоне более низкого уровня ЛПС и ЛСБ, по сравнению с пациентами СД1 без сопутствующей гипертензии, происходит резкое угнетение защитного BPI и прогрессирующее снижение ЛПВП, что в совокупности отражает переход острой эндотоксиновой агрессии в хроническую низкоинтенсивную эндотоксинемию. Эта концепция обладает теоретической значимостью и вносит вклад в понимание патогенеза кардиоренального континуума при СД1.

Принципиально важным является выявление достоверных корреляционных взаимосвязей между уровнем ЛСБ, вч-СРБ и инструментальными показателями ремоделирования левого желудочка, что впервые демонстрирует участие эндотоксинемии в ранних структурных изменениях сердца еще до развития выраженной гипертрофии. Установленное модулирующее влияние терапии иАПФ/БРА на концентрацию ЛПС и ЛСБ расширяет представления о плейотропных эффектах блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Разработанный алгоритм стратификации сердечно-сосудистого риска, интегрирующий лабораторные биомаркеры, является оригинальным и применимым в реальной клинической практике.

Таким образом, работа Усеиновой Р.Х. позволяет расширить представления о патогенезе диабетической кардиомиопатии и роли дисбаланса липополисахарид-связывающих систем в развитии кардиоваскулярных осложнений диабета, и обладает несомненной научной ценностью.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов

Теоретическое значение работы состоит в создании целостной патогенетической модели, объединяющей дисфункцию кишечного барьера,

системное воспаление и ремоделирование сердечно-сосудистой системы при СД1. Предложенная автором концепция динамики липополисахарид-связывающих систем по мере увеличения длительности диабета и присоединения АГ может служить основой для дальнейших исследований, направленных на разработку патогенетически обоснованных вмешательств.

Практическая значимость диссертации состоит в определении пороговых значений ЛСБ (>8,02 мкг/мл), вч-СРБ (>1,62 мг/л) и ЛПВП (≤1,34 ммоль/л), которые позволяют на этапе скрининга формировать группы пациентов с высоким риском ремоделирования миокарда. Предложенный пошаговый алгоритм стратификации риска оптимизирует назначение дорогостоящих инструментальных методов (СМАД, ЭхоКГ с тканевой допплерографией) и способствует персонифицированному подходу к диспансерному наблюдению. Материалы диссертации внедрены в клиническую практику лечебно-профилактических учреждений Республики Крым и используются в учебном процессе.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность, публикации автора в научной печати

Диссертация изложена на 179 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, трех глав собственных результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 188 источников (19 отечественных и 169 зарубежных). Работа иллюстрирована 8 рисунками и 47 таблицами, что обеспечивает наглядность представленных данных.

Структура диссертационной работы традиционна и включает введение, обзор литературы, главу материалов и методов, четыре главы собственных исследований, заключение, выводы и практические рекомендации.

Во введении автор аргументированно обосновывает актуальность избранной темы, формулирует цель и задачи исследования, раскрывает научную новизну, теоретическую и практическую значимость, а также излагает основные положения, выносимые на защиту.

Первая глава представляет собой обстоятельный обзор литературы, в котором систематизированы современные сведения об эпидемиологии сахарного диабета 1 типа и артериальной гипертензии, их роли в формировании кардиоваскулярного риска, а также о биологической роли липополисахарида и функционировании эндотоксин-связывающих систем. Автором подробно проанализированы механизмы взаимодействия

липополисахарида с Toll-подобными рецепторами, участие ЛСБ, CD14, BPI и липопротеинов плазмы в нейтрализации эндотоксина, а также современные представления о метаболической эндотоксинемии. Отдельное внимание уделено роли эндотоксинемии в развитии эндотелиальной дисфункции, сосудистого ремоделирования и повышения артериальной жесткости. Завершается глава критическим анализом существующих исследований и обоснованием необходимости комплексного изучения липополисахарид-связывающих систем у пациентов с СД1 и АГ.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» представлена характеристика обследованных больных, детально описаны дизайн исследования, критерии включения и невключения, принципы формирования групп. Обращает на себя внимание широкий спектр использованных автором методов, соответствующих поставленным задачам. Лабораторные методы включали иммуноферментное определение концентраций липополисахарида, липополисахарид-связывающего белка, бактерицидного белка, увеличивающего проницаемость, высокочувствительного С-реактивного белка, а также оценку стандартных биохимических показателей. Инструментальные методы представлены суточным мониторированием артериального давления с оценкой параметров сосудистой ригидности, эхокардиографией с тканевой допплерографией и ультразвуковым дуплексным сканированием брахиоцефальных артерий. Статистическая обработка данных выполнена с использованием непараметрических критериев, корреляционного, регрессионного и ROC-анализа, что соответствует характеру распределения переменных и обеспечивает достоверность полученных результатов.

Третья глава посвящена клинико-анамнестической и лабораторной характеристике обследованных пациентов. Автором подробно проанализированы демографические показатели, особенности течения СД1, частота и структура сопутствующей патологии, характер получаемой терапии. Показано, что пациенты с сочетанием СД1 и АГ имеют более отягощенный коморбидный фон, характеризующийся достоверно более высокой частотой ишемической болезни сердца, метаболически ассоциированной жировой болезни печени, диабетической нефропатии и нарушений зрения. Отдельно проанализированы показатели липидного спектра, функции почек и углеводного обмена. Проведен корреляционный анализ взаимосвязей длительности заболевания с показателями функции почек, а также ROC-анализ для определения пороговых значений стажа СД1, ассоциированных с развитием микроангиопатических осложнений.

Убедительно продемонстрировано, что длительность диабета более 5 лет ассоциирована с развитием полинейропатии, более 10,5 лет — с нефропатией, более 13,5 лет — с ангиопатией.

Глава 4 раскрывает состояние эндотоксин-связывающих систем у пациентов с СД1. Автором установлено формирование выраженного дисбаланса, характеризующегося резким повышением концентрации липополисахарид-связывающего белка и критическим снижением уровня бактерицидного белка, увеличивающего проницаемость, независимо от наличия артериальной гипертензии. Показано достоверное снижение липопротеинов высокой плотности у пациентов с АГ и повышение высокочувствительного С-реактивного белка. Проанализировано влияние избыточной массы тела на состояние эндотоксин-связывающих систем, а также изучено модулирующее влияние терапии ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина II на уровень липополисахарида и липополисахарид-связывающего белка. Проведен корреляционный анализ взаимосвязей компонентов эндотоксин-связывающих систем с метаболическими параметрами и показателями функции почек.

Пятая глава посвящена оценке параметров суточного мониторирования артериального давления, эхокардиографии и ультразвукового дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий. Автором детально проанализированы среднеинтегральные, максимальные и минимальные значения АД, показатели циркадной вариабельности и паттерны суточного индекса. Установлено преобладание неблагоприятного профиля «найт-пикер» у пациентов с АГ и «нон-диппер» — в группе без гипертензии. Оценены показатели артериальной жесткости и системной гемодинамики. По данным эхокардиографии выявлены достоверные признаки структурного ремоделирования левого желудочка у пациентов с АГ, а также значимое нарушение его диастолической функции при сохраненной систолической. Проанализированы результаты дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий, свидетельствующие о доклиническом характере атеросклеротического поражения в исследуемой возрастной группе.

Шестая глава содержит комплексный корреляционный анализ взаимосвязей эндотоксинемии, компонентов эндотоксин-связывающих систем и параметров, модифицирующих сердечно-сосудистый риск. Автором выявлены сильные корреляционные связи между уровнем высокочувствительного С-реактивного белка и показателями гипертрофии левого желудочка, а также между липополисахарид-связывающим белком и индексом массы миокарда, толщиной стенок и параметрами диастолической

функции. Установлены взаимосвязи липопротеинов высокой плотности с вариабельностью артериального давления, толщиной комплекса интима-медиа и альбуминурией. На основании ROC-анализа определены пороговые значения лабораторных маркеров для прогнозирования ремоделирования миокарда и разработан усовершенствованный алгоритм стратификации сердечно-сосудистого риска.

В заключении автором проведен анализ и обобщение полученных результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации. Таким образом, цель и задачи соответствуют избранной теме исследования. Объем проведенных исследований достаточен, что позволяет решить поставленные задачи и обосновать основные выводы диссертации, которые полностью соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации логично вытекают из собственных исследований. Диссертация достаточно проиллюстрирована таблицами и рисунками.

По теме диссертации опубликовано 9 статей в журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ. Результаты доложены на международных и всероссийских конференциях, что свидетельствует о вполне достаточной степени апробации работы.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы нет. В порядке научной дискуссии хотелось бы задать диссертанту следующие вопросы:

1. Для оценки артериальной ригидности в работе использовалась скорость пульсовой волны, определяемая по данным суточного мониторирования артериального давления. Однако, как известно, «золотым стандартом» измерения каротидно-феморальной скорости пульсовой волны является апланационная тонометрия. В связи с этим хотелось бы уточнить: насколько обоснованным и методологически корректным Вы считаете применение осциллометрического метода для оценки сосудистой жесткости в рамках Вашего исследования?

2. В Вашей работе одним из ключевых результатов является выявление резкого снижения бактерицидного белка, увеличивающего проницаемость (BPI), у всех пациентов с СД1 независимо от наличия АГ. Какова, по Вашему мнению, патофизиологическая основа столь выраженного дефицита BPI именно при сахарном диабете 1 типа?

Заключение

Диссертационная работа Усеиновой Реан Хайриевны «Клиническое и прогностическое значение дисбаланса липополисахарид-связывающих систем у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и артериальной гипертензией» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача — определена роль эндотоксинемии и дисбаланса липополисахарид-связывающих систем в патогенезе артериальной гипертензии и ремоделирования миокарда у пациентов с сахарным диабетом 1 типа.

По актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертация полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Усеинова Реан Хайриевна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.18. — Внутренние болезни.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой внутренних болезней №3
ФГБОУ ВО «Донецкий государственный
медицинский университет им. М. Горького»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор Багрий Андрей Эдуардович

Место работы: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Адрес: 283003, Донецкая Народная Республика, г.о. Донецк, г. Донецк, пр-кт Ильича, д.16. E-mail: contact@dnmu.ru
Телефон: + 7 (856) 344-40-01

Подпись доктора медицинских наук, профессора А.Э. Багрия заверяю:

Ученый секретарь ученого совета ФГБОУ ВО
ДонГМУ им. М. Горького Минздрава России,
кандидат медицинских наук, доцент Беседина Елена Ивановна

«29» октября 2026 г.