ОТЗЫВ

ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой внутренних болезней №1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Чесниковой Анны Ивановны 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) остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем современности, поскольку поражает преимущественно лиц молодого, трудоспособного возраста и ассоциирован с увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Артериальная гипертензия (АГ), развивающаяся у значительной части пациентов с СД1, не только отражает прогрессирование диабетической нефропатии, но и выступает самостоятельным фактором прогрессирования поражения сердца, сосудов и почек. Вместе с тем, традиционные факторы риска не в полной мере объясняют высокую частоту кардиоваскулярных осложнений при СД1, что обусловливает активный поиск патогенетических механизмов, определяющих новые направления лечебно-профилактических алгоритмов.

В последние годы все большее внимание привлекает концепция метаболической эндотоксинемии, согласно которой нарушение барьерной функции кишечника и избыточная транслокация липополисахарида (ЛПС) грамотрицательных бактерий в системный кровоток запускают хроническое низкоинтенсивное воспаление, эндотелиальную дисфункцию и ремоделирование сердечно-сосудистой системы. Однако, до настоящего времени оставались неизученными комплексные взаимосвязи между состоянием липополисахарид-связывающих систем, системным воспалением и ранними признаками поражения органов-мишеней именно у пациентов с СД1 и АГ. Диссертационная работа Усеиновой Р.Х. восполняет этот пробел, что и определяет ее несомненную актуальность.

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

Работа выполнена на достаточном клиническом материале: обследовано 78 пациентов с СД1, разделенных на две группы в зависимости от наличия верифицированной АГ, и 23 практически здоровых лица контрольной группы. Использованы современные лабораторные методики (иммуноферментный анализ для определения концентраций ЛПС, липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ), бактерицидного белка, увеличивающего проницаемость (BPI), высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ)) и инструментальные методы исследования (суточное мониторирование артериального давления (АД) с оценкой параметров артериальной ригидности, эхокардиография с тканевой допплерографией, ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий). Статистический анализ проведен с использованием адекватных непараметрических критериев, корреляционного, регрессионного и ROC-анализа, что обеспечивает высокую достоверность полученных результатов.

Сформулированные в диссертации научные положения, выводы и практические рекомендации логично вытекают из поставленных задач,

подкреплены фактическим материалом и отражают результаты комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций обеспечивается достаточным объемом выборки больных СД1, применением высокоинформативных методов обследования и современных способов статистической обработки полученных данных.

Научная новизна диссертационного исследования не вызывает сомнений. Автором впервые у пациентов с СД1 проведено комплексное изучение всех основных компонентов липополисахарид-связывающих систем, таких как ЛПС, ЛСБ и BPI в сопоставлении с маркерами системного воспаления, показателями липидного профиля и параметрами ремоделирования сердца и сосудов. Впервые установлено, что у больных СД1 развивается глубокий дисбаланс эндотоксин-связывающего комплекса, проявляющийся резким снижением концентрации липополисахарид-нейтрализующих факторов (BPI и ЛПВП) при одновременном повышении ЛСБ, который реализует провоспалительный эффект эндотоксина и вч-СРБ.

Принципиально новым и важным результатом является выявленный феномен парадоксального снижения уровней ЛПС и ЛСБ у пациентов с СД1 при развитии АГ, который автор убедительно интерпретирует как переход острой эндотоксиновой агрессии в хроническую низкоинтенсивную эндотоксинемию. Данная концепция имеет существенное теоретическое значение для понимания динамики выявленных автором диссертационной работы изменений липополисахарид-связывающих систем, системного воспаления и признаков поражения органов-мишеней.

Несомненной научной новизной обладают данные о тесной корреляционной взаимосвязи повышенного уровня ЛСБ с индексом массы миокарда левого желудочка, толщиной стенок и показателями диастолической функции, а также о связи вч-СРБ с параметрами ремоделирования миокарда и

артериальной ригидности. Впервые показано, что терапия ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА) ассоциирована со снижением концентрации ЛПС и ЛСБ, что расширяет представления о плейотропных эффектах данных препаратов. Разработан и научно обоснован усовершенствованный алгоритм стратификации сердечно-сосудистого риска, включающий новые лабораторные биомаркеры, что особенно актуально для молодых пациентов, не подлежащих оценке по стандартным шкалам.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов

Теоретическая значимость работы состоит в углублении представлений о роли эндотоксинемии и системного воспаления в патогенезе сердечно-сосудистого ремоделирования при СД1. Патогенетическая модель, предложенная автором, описывает ключевой механизм влияния эндотоксинемии на сердечно-сосудистую систему – трансформацию острой эндотоксиновой агрессии в дебюте аутоиммунного поражения β-клеток поджелудочной железы в хроническую низкоинтенсивную эндотоксинемию в процессе течения заболевания, что может служить основой для дальнейших исследований, направленных на разработку новых лечебно-профилактических мероприятий.

Практическая ценность диссертации определяется разработкой конкретных пороговых значений лабораторных маркеров (ЛСБ > 8,02 мкг/мл, вч-СРБ > 1,62 мг/л, ЛПВП ≤ 1,34 ммоль/л), позволяющих выделять пациентов с высоким риском ремоделирования миокарда на этапе скрининга. Предложенный алгоритм стратификации риска может быть использован в амбулаторной и стационарной практике для оптимизации диагностического процесса и персонифицированного наблюдения за больными СД1. Материалы диссертации внедрены в клиническую практику лечебно-профилактических учреждений Республики Крым и в учебный процесс медицинского института Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского.

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

Диссертация изложена на 179 страницах машинописного текста, состоит из введения, шести глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 188 источников (19 – отечественных, 169 – зарубежных), что свидетельствует о глубоком анализе современного состояния проблемы. Работа иллюстрирована 8 рисунками и 47 таблицами, которые наглядно отражают основные закономерности.

В главе 1 представлен всесторонний аналитический обзор литературы, систематизирующий современные данные об эпидемиологии сахарного диабета 1 типа и АГ, их вкладе в формирование кардиоваскулярного риска и преждевременной смертности. Детально освещены вопросы распространенности СД1 в мире и Российской Федерации, возрастные особенности манифестации, структура смертности и основные причины неблагоприятных исходов. Подробно рассмотрено функционирование липополисахарид-связывающих систем, включая характеристику ЛСБ, растворимого и мембраносвязанного CD14, бактерицидного белка BPI и липопротеинов плазмы. Отдельные разделы посвящены АГ как ведущему модифицируемому фактору риска кардиоваскулярных осложнений, механизмам ее формирования при СД1, а также роли эндотоксинемии в развитии эндотелиальной дисфункции, сосудистого ремоделирования и повышения артериальной жесткости. В заключительном разделе главы автором убедительно обоснована недостаточная изученность комплексной взаимосвязи эндотоксинемии, дисбаланса липополисахарид-связывающих систем и ранних признаков кардиального ремоделирования у пациентов с СД1 и АГ, что послужило основанием для проведения настоящего исследования.

В главе 2 подробно изложены дизайн проспективного одноцентрового наблюдательного исследования, принципы формирования исследуемых и контрольной групп, детально описаны критерии включения и невключения

пациентов. Представлена развернутая клинико-анамнестическая характеристика обследованных больных, отражены особенности терапии СД1 на амбулаторном и стационарном этапах. Детально описаны лабораторные и инструментальные методы исследования. Статистическая обработка адекватна поставленным задачам: использованы непараметрические критерии Манна-Уитни и Краскелла-Уоллиса, критерий χ^2 с поправкой Йетса, точный критерий Фишера, корреляционный анализ Спирмена, ROC-анализ и линейное регрессионное моделирование. Мощность выборки обоснована и достаточна для получения статистически значимых результатов.

В третьей главе представлена развернутая клинико-анамнестическая характеристика обследованных больных, а также описаны результаты лабораторных исследований. В четвертой главе детально проанализировано состояние эндотоксин-связывающих систем у пациентов с СД1. Автором убедительно показано формирование выраженного дисбаланса, характеризующегося резким снижением защитных факторов (BPI и ЛПВП) на фоне повышения ЛСБ и вч-СРБ. Установлено, что уровень ЛСБ у пациентов с СД1 в 8 раз превышает контрольные значения, при этом наиболее высокие показатели зарегистрированы у пациентов без сопутствующей АГ. Выявлено критическое снижение концентрации BPI, независимое от наличия АГ, что свидетельствует о фундаментальном нарушении гуморального звена антиэндотоксиновой защиты при СД1. Изучено влияние антигипертензивной терапии: прием иАПФ/БРА ассоциирован со снижением концентрации ЛПС и ЛСБ. Проведен корреляционный анализ взаимосвязей компонентов эндотоксин-связывающих систем с метаболическими параметрами и показателями функции почек.

В пятой главе представлены результаты инструментальных исследований. Продемонстрировано, что у пациентов с СД1 и АГ достоверно выше среднеинтегральные и максимальные значения систолического и диастолического АД, показатели вариабельности и гипертонического индекса времени. Установлено преобладание наиболее неблагоприятного циркадного

профиля «найт-пикер» (33,3%) у пациентов с АГ. Эхокардиографическое исследование продемонстрировало достоверное увеличение размеров камер сердца, толщины стенок и массы миокарда левого желудочка у пациентов с АГ. При сохраненной систолической функции у пациентов с СД1 выявлено значительное нарушение диастолического функции левого желудочка.

В шестой главе проведен комплексный корреляционный анализ взаимосвязей между показателями эндотоксинемии, компонентами эндотоксин-связывающих систем и параметрами, модифицирующими сердечно-сосудистый риск. Выявлены сильные корреляционные связи между высоким уровнем вч-СРБ и толщиной межжелудочковой перегородки (r=0,821), что является доказательством роли системного воспаления в ремоделировании миокарда. Установлены достоверные корреляции ЛСБ с индексом массы миокарда левого желудочка и показателями диастолической функции. Показано, что уровень ЛПВП отрицательно коррелирует с вариабельностью АД, толщиной комплекса интима-медиа и альбуминурией, а положительно — со скоростью клубочковой фильтрации и скоростями раннего диастолического расслабления миокарда. Оригинальными являются данные о взаимосвязи концентрации ЛПС с показателями продольной сократимости и диастолической функции миокарда. На основании ROC-анализа определены пороговые значения ЛСБ (>8,02 мкг/мл), вч-СРБ (>1,62 мг/л) и ЛПВП (≤1,34 ммоль/л) для прогнозирования ремоделирования миокарда. Разработан и научно обоснован усовершенствованный гибридный алгоритм стратификации сердечно-сосудистого риска, включающий оценку новых биомаркеров эндотоксинемии и антиэндотоксинового ответа.

Заключение содержит глубокий анализ и обобщение полученных данных. Выводы и практические рекомендации полностью обоснованы, логичны и вытекают из содержания работы.

Автореферат диссертационной работы в полной мере отражает ее содержание, выполнен в соответствии с нормативными требованиями.

По теме диссертации опубликовано 9 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации (1 обзорная, 8 оригинальных статей). Содержание опубликованных работ полностью отражает материал диссертационного исследования.

Дискуссионные положения и замечания

Диссертация выполнена на высоком методическом уровне, принципиальных недостатков в ее содержании и оформлении не выявлено. В ходе детального знакомства с диссертацией возникли вопросы уточняющего характера:

1. У пациентов с СД1 и АГ Вами выявлена достоверная корреляция ЛСБ с индексом массы миокарда левого желудочка и толщиной межжелудочковой перегородки, однако связи с фракцией выброса левого желудочка не установлено. Чем, по Вашему мнению, объясняется преимущественное влияние эндотоксинемии на параметры гипертрофии и диастолической функции левого желудочка?

2. Согласно полученным результатам, терапия иАПФ/БРА сопровождалась снижением концентрации ЛПС и ЛСБ. Рассматриваете ли Вы данный эффект как самостоятельный кардиопротективный механизм блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, независимый от снижения АД?

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 на основании выполненных автором исследований решена актуальная задача — определена роль эндотоксинемии и дисбаланса липополисахарид-

связывающих систем в патогенезе артериальной гипертензии и ремоделировании миокарда у пациентов с сахарным диабетом 1 типа.

По своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости, степени обоснованности научных положений и выводов диссертация Усеиновой Реан Хайриевны 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 заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой внутренних болезней №1
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Ростовский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
главный внештатный специалист по терапии
Южного федерального округа,
доктор медицинских наук, профессор Чесникова Анна Ивановна

«27» октября 2026 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора А.И. Чесниковой заверяю:

Учёный секретарь учёного совета
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор Сапронова Наталия Германовна

Место работы: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Адрес: 344022, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, 29.
Телефон: +7(863)305-89-00; e-mail: okt@rostgmu.ru; веб-сайт: https://rostgmu.ru