ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Бакаловой Юлии Валерьевны «Клинические и некоторые патогенетические особенности кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 - внутренние болезни

Актуальность темы исследования. В настоящее время кардиомиопатию у больных сахарным диабетом определяют как диастолическую дисфункцию левого желудочка, которая возникает вне зависимости от атеросклероза коронарных артерий и артериальной гипертензии и заболеваний клапанного аппарата сердца. Впервые она был описан более четырех десятилетий назад при этом гипергликемия и нарушение сигнального пути инсулина в сердечной мышце играют центральную роль в ее прогрессировании. Увеличение интерстициального и периваскулярного фиброза, а также гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) являются структурными признаками, связанными с диабетическим сердцем.

Вероятно, диабетическое поражение нервных волокон, иннервирующих сердце и сосуды, проявляющееся в виде кардиоваскулярной автономной нейропатия играет значимую роль в формировании диабетической кардиомиопатии и развитии хронической сердечной недостаточностью. При этом кардиомиопатия, как правило, редко выявляется на ранних стадиях развития заболевания, что связано с отсутствием специфических жалоб и минимальными клиническими и электрокардиографическими проявлениями.

Однако лежащие в основе патологические механизмы формирования кардиомиопатии у больных сахарным диабетом остаются до конца не ясными. Следует предположить, что молекулярные механизмы формирования кардиомиопатии у больных сахарным диабетом включают ряд метаболических сдвигов на фоне окислительного стресса, нарушение

цитокинового ответа, оказывающего провоспалительный, проапоптический эффекты на фоне гипергликемии. Однако патологические механизмы формирования кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа во взаимосвязи с нарушениями в иммунной регуляции, в том числе цитокиновой регуляции, мало изучены. Таким образом, комплексное исследование клинико-патогенетических особенностей поражения сердца у данной категории больных является актуальным и позволит в перспективе разрабатывать патогенетически обоснованные методы своевременной диагностики, профилактики и возможные пути терапии сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 1 типа.

Научная новизна исследования исследования заключается в комплексном исследовании взаимосвязи процессов формирования кардиомиопатии, процессов ремоделирования миокарда, развития автономной кардиоваскулярной нейропатии и иммунологических нарушений с изучением широкого спектра цитокинов у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Впервые изучено формирование диастолической дисфункции левого желудочка, как показателя кардиомиопатии, во взаимосвязи с изменениями провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6 и TNF-α) в сыворотке крови у указанной группы пациентов.

Автором впервые разработана модель прогнозирования риска формирования кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа, включаюшей длительность диабета, наличие автономной кардиоваскулярной нейропатии и уровня в сыворотке интерлейкина-1 β.

Впервые показано с указанием конкретных показателей, что у данной категории больных кардиогемодинамические изменения проявляются увеличением массы миокарда левого желудочка, индекса массы миокарда левого желудочка, конечного систолического размера левого желудочка.

Теоретическая и практическая значимость работы: установлено, что у лиц, страдающих сахарным диабетом 1 типа, развитие кардиомиопатии сопряжено с наличием диабетической автономной кардиоваскулярной

нейропатии, кардиогемодинамическими изменениями, нарушением баланса цитокинов в сыворотке крови, что расширяет представления об особенностях поражения сердца при данной патологии. В работе подчеркнута клиническая значимость и необходимость целенаправленного обследования пациентов с сахарным диабетом 1 типа с длительным течением на диагностику кардомиопатии, а при выявлении таких эхокардиографических маркеров, как увеличение конечного систолического размера левого желудочка, индекса массы миокарда левого желудочка, массы миокарда левого желудочка и патологических типов ремоделирования миокарда левого желудочка у лиц с сахарным диабетом 1 типа осуществлять динамическое наблюдение с проведением оптимального комплекса лечебных мероприятий, направленных на предупреждение последующего формирования хронической сердечной недостаточности.

В результате проведенного исследования диссертантом разработана прогностическая модель риска развития кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа, включающая такие критерии, как длительность сахарного диабета 1 типа, наличие диабетической автономной кардиомиопатии и сывороточная концентрация интерлейкина-1β.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Клиническое исследование выполнено в репрезентативной выборке мужчин и женщин (124 объекта). Автором использованы современные и информативные методы инструментальных, лабораторных исследований, выполненных на сертифицированном оборудовании, адекватные поставленным задачам. Математический анализ полученных результатов проведен с использованием современных статистических методов. Репрезентативность выборки пациентов и использование современных методов исследования позволили автору выполнить поставленные задачи и получить результаты, определяющие научную новизну работы. Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций не вызывает

сомнений. Сформулированные задачи исследования соответствуют поставленной цели. Научные положения, выносимые на защиту, и выводы обоснованы и логически вытекают из полученных в ходе исследования данных.

Диссертация Ю.В. Бакаловой изложена на 110 страницах машинописного текста и построена согласно диссертационному плану. Она состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования и клинической характеристики больных, четырех глав собственных результатов исследования, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиография включает 151 источник, из них 94 отечественных и 47 иностранных. Текст иллюстрирован 3 рисунками и 17 таблицами. Во введении автор обосновывает необходимость и важность предпринятого исследования. Четко сформулирована цель работы и конкретизированы вытекающие из нее задачи. Обзор литературы отражает современные аспекты вопросов, затронутых в диссертации, подчеркивается актуальность проблемы изучения состояния миокарда у больных сахарным диабетом 1типа, неатеросклеротического генеза. Во 2 главе подробно описаны материалы и методы исследования - клинические, инструментальные, лабораторные методов исследования, которые позволяют решать поставленные задачи. Автор сформировал репрезентативные группы больных, сгруппировав их по определенным признакам исходя из цели и задач исследования, и контрольную группу лиц, не страдающих сахарным диабетом. В 3 главе приводятся результаты собственных исследований, где автор представил клинические и кардиогемодинамические параметры, структурные особенности геометрии миокарда у больных сахарным диабетом 1 типа с кардиомиопатией и без нее, с автономной кардиоваскулярной нейропатией и без нее, что позволило выявить основные параметры патологических типов архитектоники левого желудочка при формировании кардиомиопатии - ремоделирование левого желудочка по типу эксцентрической (29%) и

концентрической гипертрофии (24%), концентрического ремоделирования (9%) на фоне диастолической дисфункции. Проведен сравнительный анализ обсуждаемых параметров в зависимости от длительности диабета, а также с показателями у здоровых лиц (не страдающих сахарным диабетом). Несомненно ценным в работе является подбор обследуемых пациентов - как некой модели, в которой основным «повреждающим» фактором миокарда будет являться гипергликемия. Поэтому, на этапе включения диссертантом был проведен тщательный анализ, итогом которого явилось исключение из исследования пациентов с любым сердечно-сосудистым заболеванием. Следующая глава посвящена клинико-патогенетическим взаимосвязям изменений содержания цитокинов крови с поражением сердца у данной категории пациентов. Исследован достаточно широкий спектр провоспалительных цитокинов, у больных сахарным диабетом 1 типа и кардиомиопатией выявлен дисбаланс в системе цитокинов, характеризующийся снижением интерлейкина-1β на 57,1%, увеличением: интерлейкина-6 на 23%, интерлейкина-10 на 27,6% и фактора некроза опухолей–α на 31,6%. В 5 главе автором предложена модель прогнозирования развития кардиомиопатии у лиц, страдающих данной патологией. Был применен метод бинарной логистической регрессии, в модель включались факторы продемонстрировавшие статистически значимые отличия при обнаружении кардимиопатии: длительность сахарного диабета (годы), наличие диабетической кардиоваскулярной нейропатии, концентрации цитокинов (пг/мл): интерлейкинов-1β, 6, 10, фактор некроза опухоли-α. Определены предикторы кардиомиопатии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, такие как длительность заболевания, наличие диабетической автономной нейропатии и низкий уровень сывороточной концентрации интерлейкина-1β.

Изложение собственных данных представлено достаточно логично и последовательно. В главе, посвященной обсуждению полученных результатов, проведен анализ полученных в ходе исследования данных и

сопоставление их с данными литературы с акцентом на кардиогемодинамические показатели и цитокинового статуса у больных сахарным диабетом с кардиомиопатией и без нее. Результаты проведенных исследований отражены в пяти выводах, которые соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации касаются способов и объемов инструментального и лабораторного обследования больных сахарным диабетом 1 типа с целью своевременной диагностики и коррекции выявленных нарушений в сердечно-сосудистой системе. Диссертационная работа носит завершенный характер.

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, среди которых 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России. Автореферат и опубликованные работы отражают основные положения диссертации.

Замечаний принципиального характера нет. В числе замечаний непринципиального характера следует отметить наличие в работе единичных опечаток. В качестве пожелания диссертанту - в главе «Обсуждение полученных результатов» можно было бы расширить обсуждение значимости автономной кардиоваскулярной нейропатии в формировании кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа; в тексте диссертации присутствуют две понятия характеристики заболевания «стаж» и «длительность» заболевания, на мой взгляд более точную смысловую нагрузку несет «длительность сахарного диабета».

С целью дискуссии предлагаются следующие вопросы:

1. Какой тип ремоделирования левого желудочка у больных сахарным диабетом 1 типа можно связать с неблагоприятным прогнозом последующего развития и течения ХСН? Ваши рекомендации в ведении данной группы пациентов в реальной клинической практике?

2. Выявлены ли какие-либо дополнительные клинические, анамнестические, лабораторные, инструментальные особенности у больных

сахарным диабетом 1 типа без кардиомиопатии (кроме меньшей длительности диабета)?

3. В модели прогнозирования развития кардиомиопатии у лиц, страдающих, сахарным диабетом низкий уровень уровень ИЛ-1β определен как ее предиктор. Могут ли другие провоспалительные цитокины, изученные в представленной работе, на ваш взгляд участвовать в патологических процессах формирования кардиомиопатии или они выступают в качестве маркеров текущего процесса?

4. Представьте ваш личный вклад в исследование.

Заключение

Диссертация Бакаловой Юлии Валерьевны «Клинические и некоторые патогенетические особенности кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 - внутренние болезни, является самостоятельным научно-квалификационным исследованием, позволившим решить актуальную научную задачу по изучению клинических, кардиогемодинамических и некоторых иммунологических особенностей кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа, что имеет теоретическую и практическую значимость для медицины. Полученные соискателем научные результаты соответствуют п. 2 – «Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований»; п. 3 – «Совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностической и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов» паспорта специальности 14.01.04 - «внутренние болезни». Работа соответствует требованиям п. 9 «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением

Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 - «внутренние болезни».

Заведующая кафедрой эндокринологии,
клинической фармакологии и иммунологии
ФГБОУ ВО «Иркутский государственный
медицинский университет» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор Хамнуева Лариса Юрьевна
(14.00.03 – эндокринология)

На обработку персональных данных согласна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Иркутск ул. Красного Восстания, 1, +7(3952) 24-38-25, e-mail: hamnueval@mail.ru

Подпись Хамнуевой Л.Ю. удостоверяю
Специалист по кадровой работе
О.И. Дегтярева
«23» 04 2020 г.
ОТДЕЛ КАДРОВ