

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Юрпольской Людмилы Анатольевны на диссертацию Железновой Екатерины Александровны на тему: «Роль распределения жировой ткани и фактора роста фибробластов 21 в поражении сосудистой стенки у лиц молодого возраста с абдоминальным ожирением», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 – «Кардиология», 14.01.13 – «Лучевая диагностика, лучевая терапия».

Актуальность исследования

В современном мире проблемы, связанные с ожирением или повышенной массой тела, являясь факторами риска многих заболеваний, к сожалению, только растут. Данные мировых исследований говорят в пользу того, что количественные и качественные характеристики жировой ткани (ЖТ) имеют решающее значение для определения кардиометаболического риска.

Современное развитие методик визуализации обеспечивает сегодня высокий уровень неинвазивной диагностики любой патологии, включая сердце и сосуды. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) как относительно распространенный и высокоинформативный метод качественной и количественной оценки распределения жировой ткани занимает ведущее место среди визуализирующих инструментальных методик. Именно высокая разрешающая способность КТ и безошибочное определение плотности жировой ткани лежат в основе количественных расчетов и широко используются мировыми исследователями. Так, в ходе Framingham Heart Study по оценке периаортального жирового депо были получены прямые корреляции объема жировой ткани на уровне грудной аорты с интраабдоминальной висцеральной жировой тканью, окружностью талии, индексом массы тела (ИМТ) и абдоминальной периваскулярной ЖТ.

По-прежнему остается открытым вопрос поиска уникального биологического маркера, отражающего степень сердечно-сосудистого риска у лиц молодого возраста с ожирением, особенно у пациентов с начальными проявлениями метаболического синдрома. В последние годы проведен ряд исследований, которые указывают на сопричастность эндокринных факторов роста фибробластов к регуляции метаболических процессов в организме. Одним из них является 21 фактор роста фибробластов (FGF21). Имеются данные о связи FGF 21 со всеми стадиями развития атеросклероза артерий (M.Ritchie и др 2020). Актуальными остаются вопросы по выявлению связи эндокринных факторов роста фибробластов с распределением жировой ткани и поражением органов мишеней у лиц молодого возраста с абдоминальным ожирением.

Настоящая работа интересна, прежде всего, своей прогностической направленностью: выявление пациентов с высоким риском неблагоприятного сердечнососудистого прогноза и, соответственно, выработке своевременной тактики ведения и лечения больных с применением наиболее эффективных лекарственных препаратов.

С учетом вышесказанного, актуальность исследования не вызывает сомнения.

Научная новизна исследования состоит в проведении первого единого исследования по комплексному изучению состояния артериального сосудистого русла, включающего анализ связи количественных показателей жировых депо у лиц молодого возраста с различными метаболическими фенотипами. В результате доказана роль фактора роста фибробластов 21 (FGF-21), как маркера нарушения распределения жировой ткани, метаболических нарушений и раннего поражения органов-мишеней у лиц молодого возраста с различным метаболическим фенотипом. Выявлен наиболее чувствительный ультразвуковой маркер поражения сосудистой стенки - регионарная скорость пульсовой волны в аорте, убедительно доказана ее связь с эпикардальным, периаортальным, интраабдоминальным

и подкожным жировыми депо, коррелирующими с нарушением метаболического профиля у лиц молодого возраста. Определен диагностический КТ-маркер высокого риска развития атеросклеротического поражения сосудов у лиц молодого возраста – объем периаортального жирового депо в грудной части нисходящего отдела аорты.

Впервые проведен комплексный анализ влияния терапии телмисартаном на метаболические параметры, состояние сосудистой стенки и распределение жировой ткани у лиц молодого возраста с различным метаболическим фенотипом. Положительное влияние препарата заключалось в достоверном уменьшении объема эпикардального и периваскулярного жира, снижении уровня FGF 21 и уровня скорости пульсовой волны в аорте у лиц молодого возраста с абдоминальным ожирением и артериальной гипертонией (АГ) на фоне 3 месячной терапии. Таким образом, в рамках одного исследования даны ответы на ряд вопросов, активно обсуждаемых в мировой научной литературе.

Практическая значимость

Широкое использование ультразвукового метода для определения скорости пульсовой волны в аорте у лиц молодого возраста с изолированным абдоминальным ожирением дает возможность своевременно достоверно выявить пациентов с высоким риском неблагоприятного сердечнососудистого прогноза. Предложенный уровень фактора роста фибробластов $21 \geq 345,8$ пг/мл, как критерий высокого риска развития метаболического синдрома, и объем периаортального жирового депо более $9,5 \text{ см}^3$, как критерий высокого риска развития атеросклеротического поражения сосудов, у лиц молодого возраста позволит на ранних этапах сердечно-сосудистых изменений выбрать оптимальную тактику лечения, что будет способствовать снижению числа сердечно-сосудистых осложнений. В качестве такого лечения у пациентов с артериальной гипертонией и метаболическим синдромом может быть рассмотрена терапия телмисартаном с целью улучшения суточного профиля АД, метаболических параметров и

состояния сосудистой стенки для снижения риска сердечнососудистых событий.

Результаты представленного исследования внедрены в практическую и научную деятельность отдела гипертонии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, несомненно, будут полезны в работе практического здравоохранения.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, их достоверность

Клинический материал, включающий 132 человек, из которых 16 сформированы в контрольную группу, достаточен для научных выводов.

Для выявления патологических изменений сердечно-сосудистой системы в работе использованы различные современные инструментальные методики. Полученные данные обработаны с применением современного пакета статистических программ, что подтверждает достоверность результатов. Оригинальность и достоверность представленного исследования подкреплена экспертизой первичной документации и данными проверки системой «Антиплагиат».

Практические рекомендации основываются на данных проведенного исследования и соответствуют цели работы. Основные положения, выводы и практические рекомендации достаточно обоснованы и аргументированы, имеют научное и практическое значение и могут быть использованы специалистами, занимающимися проблемой диагностики и лечения сердечно-сосудистой патологии.

Оценка содержания работы

Диссертация Железновой Екатерины Александровны написана в классическом стиле и включает введение, 4 главы: обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования и их обсуждение, завершают работу выводы и практические рекомендации. Материалы диссертации изложены на 118 страницах, наглядно иллюстрированы 23 таблицами и 10

рисунками, результаты подкреплены клиническим примером. Библиографический список представлен 40 отечественными и 237 зарубежными источниками.

По построению, объему, оформлению и изложению материала представленная работа полностью соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Во **ведении** автор, основываясь на современных мировых данных подробно обосновывает актуальность выбранной темы, ее новизну, определяет цель и задачи исследования, практическую значимость, основные положения, выносимые на защиту, и использование полученных результатов в практической деятельности.

Обзор литературы представляет собой анализ современных представлений по поиску уникального биологического маркера, отражающего степень сердечно-сосудистого риска у лиц молодого возраста с ожирением, и возможности раннего выявления пациентов с высоким риском неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза. Глава состоит из нескольких подглав, посвященных отдельным вопросам: сосудистому ремоделированию, концепции ожирения и связанного с ним метаболического синдрома, его патогенетическим аспектам, современным методов диагностики и т.д. Обзор написан хорошим языком на основании достаточного количества публикаций, отражает эрудицию автора и глубину проработки материала.

Огорчает тот факт, что более 70% литературных источников, на которые ссылается автор, старше 2010 года, это резко снижает актуальность выбранной темы. Возникает вопрос о наличии более современных, 5-6-летней давности работ. Если автор знаком с ними, то с учетом современных требований, следовало бы отдать предпочтение более новым результатам мировых исследований, даже уменьшив количество работ в списке, или хотя бы обосновать в обсуждении выбор литературных источников такой давности. Следует отметить, что при таком обилии представленных в списке

литературных источников, лишь 14% относятся к отечественным работам, включая и материал статей автора. При такой актуальности темы, их могло бы быть больше. Кроме того, придало бы завершенность обзору наличие заключения, где были бы отдельно вынесены основные вопросы, как клинические, так и диагностические, требующие решения и побудившие автора к написанию своей работы. Это обосновывало бы необходимость проведения данного исследования, и улучшило восприятие материала.

В главе, посвященной **материалам и методам исследования**, автор подробно и полно характеризует группы пациентов, вошедшие в исследование, описывает объем клинико-лабораторных и инструментальных обследований с выделением необходимых показателей для анализа; представляет используемые для решения статистические методики, что свидетельствует о высокой методологической проработке дизайна исследования и достоверности полученных данных.

Все главы, посвященные **результатам собственных наблюдений**, последовательно изложены, включают анализ клинических, лабораторных и инструментальных данных и результатов лечения. В целом, достоверность полученных результатов подкрепляют: современная статистическая обработка, подробно описанный клинический пример, представленные таблицы, графики, диаграммы, рисунки, КТ-томограммы.

Из замечаний: при прочтении части главы, касающейся динамики показателей, особенно методов визуализации, на фоне лечения телмисартаном, возникают следующие вопросы. Прежде всего, одним ли исследователем производился анализ и расчет, второе, учитывалась ли погрешность метода, присущая каждой инструментальной методике? По данным автора динамика некоторых показателей жировых депо составляет 2-3%. Согласно данным литературы погрешность инструментальных методик может достигать 5%, тогда полученный показатель находится в пределах такой погрешности, и некорректно учитывать его, как положительную динамику. То же касается и клинического примера.

Изменение некоторых показателей в табл 21 и 22 относительно жировых депо по КТ и показателей жесткости стенки по УЗИ, составляет сотые доли числовых значений, что можно отнести к погрешности метода, особенно при выполнении расчетов разными операторами, это касается и УЗИ-как более оператор-зависимой методики, и КТ- как менее оператор-зависимой. Остается не ясно, учитывалось это автором или нет, в обсуждении этот факт тоже не рассматривается.

Последняя глава посвящена **обсуждению** полученных результатов, в которой автор сопоставляет собственные данные с результатами мировых исследований, опираясь на собственные статистические расчеты. По сути, это логическое обоснование последующих **выводов и практических рекомендаций**, которые полностью соответствуют поставленным целям и задачам и полностью отражают основные положения диссертационной работы. Все научные положения и выводы достоверны и обоснованы. А сформулированные практические рекомендации чрезвычайно полезны для практического здравоохранения.

Основные результаты исследования доложены на российских и зарубежных конференциях. По теме диссертационной работы опубликовано 5 статей в журналах, рецензируемых ВАК.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии (ВАК). Автореферат и все печатные работы полностью отражают содержание диссертации.

К сожалению, во всех главах есть опечатки, их не много, поэтому принципиальных замечаний к материалам диссертации, выводам и практическим рекомендациям нет.

Заключение

Диссертационная работа Железновой Екатерины Александровны на тему: «Роль распределения жировой ткани и фактора роста фибробластов 21 в поражении сосудистой стенки у лиц молодого возраста с абдоминальным

ожирением», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 – «Кардиология», 14.01.13 – «Лучевая диагностика, лучевая терапия», является завершённой научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научно-практической задачи, связанной с выявлением предикторов раннего поражения сосудистой стенки у лиц молодого возраста с абдоминальным ожирением с целью выбора оптимального лечения и предотвращения поражения органов-мишеней.

Представленная диссертация по актуальности, методическому уровню, научной новизне и практической значимости полностью соответствует требованиям пункта 9 «Приложения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (с изменениями, утвержденными постановлением Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года №335, от 01 октября 2018 года № 1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, и её автор, Железнова Екатерина Александровна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 – «Кардиология», 14.01.13 – «Лучевая диагностика, лучевая терапия».

Официальный оппонент:

Ведущий научный сотрудник рентген-диагностического отдела
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Минздрава России,
доктор медицинских наук
(14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия)

Юрпольская Л.А.

Подпись доктора медицинских наук, Юрпольской Л.А.

ЗАВЕРЯЮ

Учёный секретарь
ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России,
доктор медицинских наук

Сокольская Н.О.

Россия, 121552, г. Москва, Рублевское шоссе, д. 135.
Телефон: +7 (495)4147901; e-mail: layurpolskaya@bakulev.ru

