

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора

Ходжаева Назруллы Сагдуллаевича

на диссертацию Диреева Артёма Олеговича

«Ассоциации сердечно-сосудистых заболеваний с патологией глаза и калибром ретинальных сосудов в стареющей популяции г. Новосибирска»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20 – Кардиология, 3.1.5 – Офтальмология

Актуальность избранной темы

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) рассматривают как одну из главных причин инвалидности и смертности, в том числе людей работоспособного возраста (Kraus W.E., 2019). Развитие ССЗ и сахарного диабета 2 типа, как известно, сопровождается поражением органов-мишеней, в частности, сетчатки глаз. За последнее десятилетие патология сосудистой системы глаза приобрела первостепенное значение, как в отечественной, так и в мировой офтальмологии, являясь причиной слабовидения, слепоты и инвалидности по зрению не только среди пожилых лиц, но и среди молодого населения.

Ситуация усугубляется с возрастом, когда происходит накопление хронических заболеваний, в первую очередь, сердечно-сосудистых. Характерным проявлением сосудистого старения является увеличение жесткости сосудистой стенки, которое связано с метаболическими нарушениями и мультифокальным атеросклерозом и представляет важное звено в патофизиологии старения. Также с возрастом происходит изменение многих функций, которые определяют качество жизни (когнитивных функций, слуха, зрения, физического и социального функционирования и др.).

Поражение микрососудистого русла сетчатки вызвано широким распространением атеросклероза и атеросклероз-ассоциированных ССЗ, артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета, приводящих к локальным поражениям структур глаза как органа-мишени. Сосуды сетчатки являются структурой, которая отражает микроваскулярное кровообращение, и имеющих

значение как прогностических маркеров атеросклероз-ассоциированных ССЗ. Микроциркуляторное русло глаза благодаря своей уникальной доступности для визуального и инструментального исследования стало активно изучаемым источником информации. Интерес к его изучению дополнительно мотивирован привлекательностью полуавтоматических компьютерных инструментов для оценки и диагностики глазной патологии.

Изменения параметров микрососудистого русла сетчатки являются маркерами влияния факторов риска на ранних этапах заболевания и позволяют профилировать развитие ССЗ и их осложнений (Chandra A., 2019). В то же время, исследования в данной области выполнены преимущественно в зарубежных популяциях, в них содержатся противоречивые результаты. На данный момент недостаточно изучены особенности калибра и морфологии микроциркуляторного русла сетчатки. Данные о связях ССЗ с офтальмологической патологией в российской популяции ограничены.

В связи с вышесказанным диссертация Диреева А.О., посвященная изучению ассоциаций сердечно-сосудистых заболеваний с патологией глаза и калибром ретинальных сосудов в стареющей популяции, является, безусловно, актуальной.

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России по теме «Клинико-морфологические и молекулярно-биологические основы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов и коморбидных состояний у взрослых и детей», номер государственной регистрации АААА-А15-115120910171-1.

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

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов диссертации базируется на достаточном количестве обследованных лиц,

применении современных методов исследования и адекватной статистической обработке данных.

Исследована большая выборка (1011 мужчин и женщин, 55-84 лет), отобранная из популяционной когорты, сформированной случайным образом в двух типичных районах г. Новосибирска и стратифицированной по полу и возрастным группам.

В работе использованы современные методики сбора и обработки исходной информации: стандартизованные методики клинико-эпидемиологического исследования ССЗ и их факторов риска в соответствии с международным протоколом. Офтальмологическая часть включает широкий спектр инструментальных измерений, выполнена на современном оборудовании, протокол офтальмологической части включал: визометрию, авторефрактометрию (Huvitz HRK-7000A, Южная Корея), измерение внутриглазного давления (ВГД) (Icare, Финляндия), биомикроскопию, фотофиксацию глазного дна (Visucam 524 Carl Zeiss (Германия). Анализ сосудистого русла сетчатки проводился с помощью специализированного программного обеспечения VAMPIRE (University of Edinburgh, UK) – полуавтоматической платформы оценки и измерения сосудов сетчатки. В инструментальной части также проводили стандартизацию измерений и ридинга изображений с внутренним контролем качества по протоколу международного проекта и под внешним контролем референсной лаборатории (Centre for Public Health Queen's University Belfast).

Статистический анализ проводили на основе пакета программ SPSS, использовали стандартные методы вариационной статистики, несомненным достоинством работы является использование многофакторного регрессионного анализа.

Идея исследования хорошо обоснована и базируется на анализе клинической практики и научных фактов о связях ССЗ с патологией глаза и калибром ретинальных сосудов. Диссертант четко формулирует цели и задачи научно-исследовательской работы. Методология работы и обработка материала

адекватны поставленным задачам. Полученные данные полностью отражены в результатах, выводах и рекомендациях. Диссертационная работа является завершённым исследованием.

В обсуждении использовано сравнение авторских данных с полученными ранее по рассматриваемой тематике; установлено соответствие большей части результатов автора данным, представленным в независимых источниках по рассматриваемой тематике. Оригинальные результаты детально обсуждены и обоснованы.

Полнота изложения основных результатов исследования в диссертации и научной печати

В своей работе Диреев Артём Олегович демонстрирует хорошую подготовку, глубокое владение материалом, подтвержденные уровнем и объемом публикаций. Автором опубликовано 6 печатных работ, из них 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных перечнем ВАК РФ, 3 статьи индексируются в WoS и/или Scopus, которые в полной мере освещают основные положения диссертации. Все статьи опубликованы в журналах, соответствующих заявленным специальностям.

Новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором впервые на популяционном уровне в российской выборке определены ассоциации сердечно-сосудистых заболеваний с распространенными офтальмологическими заболеваниями при старении и определены частота и варианты их коморбидности. При этом, при артериальной гипертензии выявлены высокая частота гипертензивной ретинопатии (более 80 %) и коморбидность с возрастной макулодистрофией, катарактой и диабетической ретинопатией, при атеросклерозе сонных артерий – коморбидность с гипертензивной ретинопатией (ГР) и катарактой, при ИБС – коморбидность с катарактой, при сахарном диабете 2 типа – умеренная частота

диабетической ретинопатии (около 9 %) и коморбидность с глаукомой, катарактой и ГР; в возрасте 55–84 лет обнаружена существенная частота признаков ГР при нормотензии. Данная информация представляет новые сведения для понимания проблем коморбидности ССЗ и офтальмологической патологии в популяции (на примере населения Сибирского региона).

Впервые в популяционной выборке РФ проанализировано распределение показателей калибров и артерио-венозных соотношений сосудов сетчатки и показаны их поло-возрастные зависимости в диапазоне от среднего до старческого возраста. При этом элемент новизны представлен применением полуавтоматической системы калибromетрии ретинальных сосудов взамен традиционных описательных методик оценки глазного дна.

Впервые в России на популяционном уровне проанализированы количественные показатели калибromетрии сосудов сетчатки и показаны их особенности при АГ, атеросклероз-ассоциированных заболеваниях и СД2 в широком возрастном диапазоне от среднего до старческого возраста.

Оценка содержания диссертации

Диссертация Диреева А.О. состоит из введения, 4 глав (обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Диссертация проиллюстрирована 14 таблицами и 17 рисунками. Таблицы и рисунки понятны, легки для восприятия. Структура и оформление работы традиционны и соответствуют требованиям к написанию кандидатских диссертаций.

Введение содержит обоснование актуальности проблемы, корректную формулировку цели и задач, описание основных аспектов научной новизны, теоретической и практической значимости, степени достоверности, основных положений, выносимых на защиту.

В главе 1 представлены современные литературные данные по рассматриваемой проблеме. Литературный обзор написан с использованием

большого количества отечественных и зарубежных источников (183 источника), хорошим литературным языком и читается легко. Разделы обзора полностью охватывают изучаемую проблему. Имеются ссылки на современные и наиболее значимые исследования, важнейшие международные стандарты и рекомендации по изучаемой проблеме.

Глава 2 содержит описание используемых в диссертации материалов и методов. Имеется подробная схема дизайна исследования. Методы исследования и статистической обработки данных представлены детально, дают полную информацию о ходе исследования.

Глава 3 состоит из шести подразделов и посвящена описанию результатов исследования. Автором дана детальная характеристика изучаемой популяционной выборки. Последовательно излагаются данные оценки ассоциаций артериальной гипертензии, атеросклероз-ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа с офтальмологическими заболеваниями в популяционной выборке 55–84 лет. Проводится анализ распределения количественных параметров микрососудистого русла сетчатки. Приводится оценка связи параметров калибromетрии сосудов сетчатки с полом и возрастом. Демонстрируется оценка ассоциаций артериальной гипертензии, атеросклероз-ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа с показателями калибromетрии ретинальных сосудов. Проведенный анализ полученных данных убедителен и демонстративен.

Глава обсуждения результатов выполнена в обычном для диссертационных работ стиле, представляет теоретический и практический интерес. Следует подчеркнуть глубину анализа полученных данных, их тщательное сопоставление с данными литературы, корректность в интерпретации результатов.

Выводы и рекомендации логичны и хорошо аргументированы. Автором представлено 7 выводов, все они отражают полное решение задач, стоящих перед исследователем. Практические рекомендации конкретны. Работа

структурно достаточно строго выдержана, написана хорошим языком, легко и с интересом читается. Рисунки и табличный материал удачно дополняют текст диссертации.

Личный вклад автора в проведение диссертационного исследования достаточен. Диреев А.О. лично проводил диагностические исследования офтальмологического профиля, участвовал в стандартизованной оценке ССЗ, выполнил анализ всех полученных снимков глазного дна и участвовал в статистической обработке проводил анализ полученных результатов.

Практическая значимость полученных результатов исследования

Полученные данные расширяют современные представления об ассоциациях ССЗ с патологией глаза и калибром ретинальных сосудов у лиц старше 50 лет и общности ряда механизмов кардиометаболических заболеваний и поражения глаза. Помимо традиционной связи СД 2 с ДР, коморбидность СД 2 с глаукомой поддерживает роль дисметаболических механизмов в их развитии. Связи каротидного атеросклероза с катарактой предполагают ряд общих механизмов в их патогенезе.

В практическом отношении, полученные данные применимы для повышения эффективности своевременной диагностики поражений глаза у пациентов с АГ, СД 2, субклиническим атеросклерозом, ИБС и ССЗ. В коморбидных связях АГ, гипертоническая ретинопатия и снижение CRAE и AVR могут являться маркерами тяжести АГ и использоваться для выявления ранних стадий АГ. Показанные связи СД 2 с частотой ДР, глаукомы и уменьшением калибров сосудов сетчатки важно учитывать для своевременной диагностики осложнений СД 2. При субклиническом атеросклерозе сонных артерий возрастает частота ГР и катаракты. Установлена прямая независимая связь АГ с гипертонической ретинопатией и с сужением ретинальных сосудов (CRAE и CRVE). При этом существенная частота признаков ГР у нормотоников и при субклиническом атеросклерозе частично связана с вкладом неоптимального «высокого нормального» АД и предполагает влияние

маскированной АГ и повышения артериальной жесткости, сопровождающихся поражением сетчатки на доклинической стадии.

Уровень внедрения результатов исследования

Результаты исследования внедрены в клиническую практику Клиники НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН и ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 1», а также используются в учебном процессе на кафедре терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Представлены практические рекомендации для более высокого уровня организации деятельности подразделений, в которых проводятся диагностические и лечебные мероприятия у лиц с ССЗ и заболеваниями глаза.

Результаты научно-исследовательской работы были доложены на международных, всероссийских и региональных конференциях, а в частности на 22-м конгрессе Чешского общества атеросклероза – 2018 (XXII Kongres o ateroskleróze, 6–8 prosince 2018, г. Оломоуц, Чехия, 2018), съезде кардиологов Сибирского федерального округа (Новосибирск, 2021).

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы нет.

Имеются следующие вопросы для обсуждения:

1) насколько широко представлены исследования связи сердечно-сосудистых заболеваний с параметрами ретинальных сосудов в литературе в мире и в российских исследованиях?

2) почему для исследования был выбран метод анализа фундус-снимков, вместо современной ангиоОКТ?

3) в соответствии с каким международным протоколом проводили клинико-эпидемиологическое исследование ССЗ и их факторов риска?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа *Диреева Артёма Олеговича* «Ассоциации сердечно-сосудистых заболеваний с патологией глаза и калибром ретинальных

сосудов в стареющей популяции г. Новосибирска» выполненная под руководством д.м.н., профессора Малютиной Софьи Константиновны, д.м.н. Егоровой Елены Владиленовны и д.м.н. Кулешовой Ольги Николаевны является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по изучению и определению связей сердечно-сосудистых заболеваний с патологией глаза и калибром ретинальных сосудов в стареющей популяции у жителей Сибири, имеющей значение для развития кардиологии. По своей актуальности, научной новизне, степени достоверности и практической значимости полученных результатов, представленная работа соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09. 2013 г. № 842 (в ред. от 01.10.2018 № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук специальностям 3.1.20 – Кардиология, 3.1.5 – Офтальмология.

Заместитель генерального директора
по организационной работе и инновационному
развитию ФГАУ «НМИЦ «МНТК
«Микрохирургия глаза» им. акад.
С.Н. Федорова» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

Ходжаев Н.С.

«Заверяю»:

Ученый секретарь ФГАУ «НМИЦ «МНТК
«Микрохирургия глаза»
им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России,
доктор медицинских наук

« 5 » декабря 2021 г.



Иойлева Е.Э.

Контактная информация:

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 127486, г. Москва, Бескудниковский бульвар, д. 59а.

Телефон: +7 (499) 488-8747, e-mail: nskходжаев@mail.ru