

ОТЗЫВ

официального оппонента, профессора Ляминой Надежды Павловны
на диссертационную работу Шалаевой Светланы Сергеевны
«Клинические особенности и оптимизация лечения хронической сердечной
недостаточности у больных диабетической кардиальной нейропатией»,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.04 внутренние болезни

Актуальность темы диссертационной работы

В последние годы во всем мире значительно увеличилось число пациентов с коморбидной патологией, в частности, с сердечно-сосудистой патологией и сахарным диабетом, что ускоряют как процесс формирования, так и прогрессирования ряда тяжелых осложнений – хронической сердечной недостаточности и диабетической кардиальной автономной вегетативной нейропатии. Прогностически неблагоприятное и даже фатальное влияние сахарного диабета на прогноз хронической сердечной недостаточности было отражено в многочисленных клинических исследованиях, сахарный диабет был ассоциирован не только с ростом смертности, но и признан независимым ее предиктором у больных хронической сердечной недостаточности. Диабетическая кардиальная автономная вегетативная нейропатия рассматривается в последние годы, как одна из причин развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом, так как вследствие хронического повышения уровня глюкозы, метаболического стресса, усугубляемой вегетативной дисрегуляцией, происходят функциональные, а затем и ряд структурных изменений в сердце, почках, сосудах. Поэтому крайне остро стоит вопрос об определении эффективных направлений лечения больных хронической сердечной недостаточности с сахарным диабетом 2 типа с учетом многофакторных этиопатогенетических механизмов, а наличие осложнений, в частности диабетической кардиальной автономной вегетативной нейропатии, в еще большей степени требует оптимизации и индивидуализации фармакотерапевтических подходов лечения у этой

категории больных. Учитывая вышеизложенное изучение указанных проблем обусловило несомненную актуальность диссертационной работы С. С.Шалаевой.

**Новизна исследования и полученных результатов, выводов и
рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Исследование, проведённое С. С.Шалаевой в рамках диссертации, имеет большое значение для совершенствования диагностических и фармакотерапевтических подходов к изучению и лечению хронической сердечной недостаточности у больных с сахарным диабетом 2-го типа, а полученные результаты имеют научной новизной. Автором впервые показана необходимость комплексного обследования больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с сахарным диабетом 2 типа с определением синдрома инсулинорезистентности, оценки липидного профиля, окислительного стресса (уровень диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, активность каталазы и супероксиддисмутазы эритроцитов) для выявления ранних маркеров поражения органов - мишеней у больных хронической сердечной недостаточностью и диабетической кардиальной автономной вегетативной нейропатии. Продемонстрирована важность ранней диагностики и оценки степени тяжести кардиоваскулярной автономной нейропатии. Впервые проведена комплексная оценка особенностей клинического статуса, качества жизни, структурно-функционального состояния сердца и почек, углеводного и липидного обменов, оценка исходного состояния антиоксидантного статуса и процессов перекисного окисления липидов, показателей вариабельности сердечного ритма, скорректированного интервала QT и дисперсии интервала QT, а также и последующая оценка влияния препарата мельдоний на эти показатели у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с сахарным диабетом 2 типа осложнённого диабетической кардиальной автономной вегетативной нейропатией.

Глубокое и тщательное изучение влияния препарата мельдоний на совокупность клинических, функциональных и метаболических показателей, позволило обосновать целесообразность включения препарата мельдоний в состав комплексной базисной терапии у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с сахарным диабетом 2 типа осложнённого диабетической кардиальной автономной вегетативной нейропатией. Впервые обоснованы и предложены фармакотерапевтические пути оптимизации

лечения этой категории пациентов с учетом степени тяжести диабетической кардиальной автономной вегетативной нейропатии.

Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций

Достоверность и обоснованность научных положений, рекомендаций и выводов, полученных в диссертации, обусловлена использованием достаточного количества наблюдений, формированием однородных по клинико-демографическим характеристикам групп больных, грамотно спланированным дизайном исследования, включившего достаточный и большой объем современных лабораторных и инструментальных исследований. В работе применены современные методы статистического анализа с привлечением встроенных функций программы MS Excel и программы «STATISTICA 7.0» (StatSoft, Inc.) методами параметрической, непараметрической статистики и корреляционного анализа Спирмена.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Значимость для науки и практики полученных автором результатов очевидна. В исследовании раскрыты клинические особенности и изменения структурно-функционального состояния сердца, почек, качества жизни у больных хронической сердечной недостаточностью с диабетической кардиальной автономной вегетативной нейропатией различной степени тяжести, а также особенности углеводного, липидного обмена, инсулинорезистентности, активность антиоксидантных ферментов и выраженность процессов перекисного окисления липидов у этой категории пациентов. Полученные результаты определяют патогенетическую целесообразность включения препарата мельдоний в состав комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии у пациентов с диабетической автономной кардиальной нейропатией.

Показана необходимость определения синдрома инсулинорезистентности, оценки липидного профиля, окислительного стресса (уровень диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, активность каталазы и супероксиддисмутазы эритроцитов), функционального статуса почек (СКФ, альбуминурии) для выявления ранних маркеров формирования поражения органов - мишеней у больных хронической сердечной недостаточностью и диабетической кардиальной автономной вегетативной нейропатией.

Эти факты позволяют считать работу Шалаевой С.С. ценной не только для медицинской науки, но и для практического здравоохранения.

Содержание и оформление диссертации

Диссертационная работа построена в традиционном стиле. Материал представлен последовательно и грамотно. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, двух глав собственных результатов исследования, обсуждения полученных данных, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 269 источников (108 отечественных и 151 зарубежных). Работа хорошо иллюстрирована: содержит 24 таблицы и 22 рисунка.

Введении автором четко обоснованы актуальность, научная новизна и практическая значимость исследования, представлены цель, задачи исследования и положения выносимые на защиту.

В первой главе дается подробный анализ особенности клинической картины хронической сердечной недостаточности, структурно-функциональных параметров сердца, функции почек, а также качества жизни у больных хронической сердечной недостаточностью и диабетической кардиальной нейропатией. Представлены современные данные о состоянии антиоксидантного статуса, перекисного окисления липидов, инсулинорезистентности, а также углеводного и липидного обменов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и диабетической кардиальной нейропатией. Проанализированы известные подходы лечения хронической сердечной недостаточности у больных диабетической кардиальной нейропатией. Автор демонстрирует хорошие знания современного состояния изучаемой проблемы.

В главе «Материал и методы» представлен анализ обследованных пациентов с подробной клинической характеристикой, критерии включения пациентов в исследование и распределение их по группам сравнения, подробный дизайн исследования, обоснована и дана характеристика используемых лабораторных и инструментальных методов исследования.

В разделе собственных исследований, а именно в третьей главе диссертант описывает клинические особенности больных хронической сердечной

недостаточности и сахарного диабета 2 типа с диабетической кардиальной автономной вегетативной нейропатией в сравнении с пациентами без диабетической кардиальной автономной вегетативной нейропатии. Констатирует большую частоту встречаемости инфаркт миокарда с зубцом Q, нарушений сердечного ритма и проводимости, выраженности симпатической дисфункции. Нарушения вегетативной регуляции у больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа с диабетической кардиальной автономной вегетативной нейропатией по данным временного и частотного анализа ВРС, проявляются более значимым снижением общей вариабельности ритма сердца (SDNN) и суммарной спектральной мощности (TP), нарушениями вагусно-симпатического баланса, что указывает на выраженное напряжение регуляторных систем организма и прогнозирует значимо больший процент сердечно-сосудистых осложнений. Проведенный корреляционный анализ свидетельствует о взаимосвязи нарушений автономной регуляции и показателями липидного профиля и окислительного стресса. Кроме того у больных хронической сердечной недостаточностью в сочетании с диабетической автономной кардиальной нейропатией выявлены более значимые изменения в клубочковом аппарате почек, о чем свидетельствовало клинически значимого снижения СКФ (<60 мл/мин/1,73 м²) по сравнению с пациентами хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа без диабетической кардиальной автономной вегетативной нейропатии. Важно, что показатели, характеризующие функциональное состояние почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и диабетической кардиальной автономной вегетативной нейропатией, статистически значимо ухудшались по мере утяжеления вегетативной дисфункции: при тяжелой стадии диабетической кардиальной автономной вегетативной нейропатии отмечается достоверно более высокие показатели альбуминурии и статистически значимо более выраженное снижение СКФ.

В четвертой главе представлены результаты изучения сравнительного влияния цитопротектора мельдония, дополнительно назначенного к базисной терапии пациентов хронической сердечной недостаточности с диабетической кардиальной автономной вегетативной нейропатией. Получено достоверное улучшение клинического состояния по данным оценки шкалы ШОКС, улучшение результатов

кардиоваскулярных тестов Эвинга («вариации ЧСС» и теста Шелого), улучшением качества жизни по данным Сизтлского и Миннесотского опросников. Установлено вегетонормализующим действие препарата мельдоний у пациентов хронической сердечной недостаточностью с диабетической кардиальной автономной вегетативной нейропатией, а также снижение дисперсии скорректированного интервала QTc, сопровождающееся улучшением функционального состояния почек.

В обсуждении результатов автор сводит воедино полученные им факты и доказательства, сопоставляет их с известными литературными данными в этой области медицины. Достаточное количество обследованных в сочетании с адекватно выбранными современными и информативными методами исследования и статистической обработки позволило получить достоверные данные, по которым представлено логически построенное обсуждение.

Выводы, которые делает автор, полностью соответствуют поставленным задачам и отражают полученные результаты, на основании которых сформулированы практические рекомендации, обоснованы данными анализа достаточного клинического материала, включающего результаты клинико-инструментального обследования на первом этапе исследования 90 пациентов, 60 пациентов на втором. Личный вклад автора не вызывает сомнений.

Разделы диссертации написаны логично, дают полный анализ проведенных исследований.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации.

Полнота опубликования материалов диссертации в печати

По теме диссертации С.С. Шалевой опубликовано 18 печатных работ, из них 6 - в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ. Важно отметить, что результаты работы широко представлялись на региональных, всероссийских, международных конгрессах и научных конференциях.

Замечания

В целом принципиальных замечаний по содержанию работы нет.

При прочтении работы возникли замечания по стилистике изложения текста. Хотелось бы получить ответы на вопросы уточняющего характера:

1. Отмечали ли Вы влияние кардиотропных препаратов на результаты кардиоваскулярных проб Эвинга, используемых Вами для диагностики диабетической кардиальной нейропатией у пациентов с хронической сердечной недостаточностью?
2. Какие патогенетические факторы в большей степени определяют высокую частоту встречаемости диастолической дисфункции у больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа в сочетании с диабетической кардиальной нейропатией?
3. Каков механизм улучшения функционального состояния почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и диабетической кардиальной нейропатией при добавлении к базисной терапии мельдония?

влияют на главные теоретические и практические результаты диссертации.

Рекомендации по использованию результатов исследования и выводов диссертации

Необходимо подчеркнуть, что сформулированные автором положения, выводы и практические рекомендации носят адресный характер и могут быть использованы в практике лечебно-профилактических учреждений кардиологического и терапевтического профилей с целью диагностики ранней стадии диабетической кардиальной автономной вегетативной нейропатии у больных ХСН ишемического генеза с сахарным диабетом 2 типа и оптимизации лечения пациентов с хронической сердечной недостаточности в сочетании с диабетической кардиальной автономной вегетативной нейропатией, могут являться научной основой для дальнейших научных исследований в данном направлении.

Полученные результаты могут быть использованы в качестве обучающего материала в учебных курсах для обучения студентов, ординаторов и врачей.

Заключение

Диссертационная работа Шалаевой Светланы Сергеевны «Клинические особенности и оптимизация лечения хронической сердечной недостаточности у больных диабетической кардиальной нейропатией», по специальности 14.01.04 «Внутренние болезни», является законченной научно-квалификационной работой, в

По актуальности, методическому уровню, объему исследований, научной новизне, практической значимости диссертационная работа Шалаевой Светланы Сергеевны полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г., № 842, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор – Светлана Сергеевна Шалаева заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – «Внутренние болезни».

Л

Надежда Павловна Лямина, доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО
«Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского »
Минздрава России,
Россия, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112
Тел. рабочий 8(8452) 39 48 24, факс 8(8452)394824, e-mail: meduniv@sgmu.ru

«17» октября 2016г.

Подпись _____
ЗАВЕРШЕНО
Начальник ОМ

Список опубликованных работ, близких по тематике диссертационного исследования:

1. Лямина Н.П., Карпова Э.С.// Предентентные маркеры эффективности и безопасности физической кардиореабилитации больных ишемической болезнью сердца. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 5-1. С. 54-60.
2. Манухина Е.Б., Белкина Л.М., Лямина Н.П., Буданова О.П., Смирин Б.В., Мэллет Р.Т., Дауни Г.Ф.// Кардиопротекторный эффект адаптации к гипоксии и его механизмы: экспериментальные и клинические исследования. CardioСоматика. 2015. № S1. С. 64
3. Лямина Н.Д., Карпова Э.С., Котельникова Е.В. Адапатция к гипоксии и ишемическое прекондиционирование: от фундаментальных исследований к клинической практике.// Клиническая медицина, 2014.- №.3.-С.23-29.