

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Ляминой Надежды Павловны на диссертационную работу Титаренко Марины Николаевны на тему: «Особенности нарушений эластических свойств магистральных сосудов, микроциркуляции и возможности их медикаментозной коррекции у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01. 04 — внутренние болезни (медицинские науки)

Актуальность темы диссертационной работы

Одной из важных медико-социальных проблем современности является проблема коморбидности артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета (СД) 2 типа, обусловленная увеличением числа пациентов как с АГ, так и с СД. Гемодинамические расстройства вместе с метаболическими нарушениями у пациентов с АГ и СД 2 типа, приводят к поражению органов-мишеней и раннему развитию кардиоваскулярных осложнений с макро- и микроангиопатий (ретинопатия, нефропатия). Известно, что неблагоприятные изменения в сердце и почках, в свою очередь, значительно ухудшают прогноз пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией (ДН), увеличивая риск развития сердечно - сосудистых осложнений.

Поэтому изучение поражения органов-мишеней у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией, оптимизации и индивидуализации фармакотерапевтических подходов лечения у больных данной категории является своевременным, что обусловило несомненную актуальность темы диссертационной работы М.Н. Титаренко.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе

Диссертационная работа Титаренко М.Н. является целостным самостоятельным научным исследованием, в котором расширено представление об особенностях эластических свойств магистральных сосудов, присущих для сочетания АГ и СД 2 типа с ДН, гемодинамических нарушений на уровне микроциркуляторного русла у пациентов при данной коморбидной патологии. На основании анализа полученных результатов,

статистической обработки материала исследования, данных корреляционного анализа впервые было показано, что у пациентов АГ и СД 2 типа с ДН при сопоставимом уровне «офисного» АД имеет место более выраженная ригидность магистральных артерий и нарушения микроциркуляции по сравнению с пациентами с АГ и СД 2 типа без ДН и с «изолированной» АГ. Отмечено, что у больных с АГ и СД 2 типа с ДН параметры, характеризующие состояние магистральных артерий и микроциркуляции, достоверно коррелируют с показателями суточного мониторирования артериального давления (СМАД), центрального аортального давления (ЦАД), углеводного и липидного обменов. Впервые установлено, что у больных АГ и СД 2 типа с ДН, тяжесть структурно – функционального состояния сердца и функционального состояния почек достоверно коррелируют с нарушениями эластических свойств магистральных сосудов и микроциркуляторными нарушениями, показателями СМАД, ЦАД. Так же продемонстрировано, что 12 - недельная терапия фиксированной комбинацией периндоприла аргината/амлодипина безилата позволяет не только достичь целевых уровней «офисного» АД у пациентов АГ и СД 2 типа с ДН, но и достоверно улучшает эластические свойства магистральных артерий, состояние микроциркуляции, структурно-функциональное состояние сердца, функциональное состояние почек, благоприятно влияет на показатели углеводного, липидного обмена. что позволяет рекомендовать ее к использованию у данной категории больных.

Степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе

Достоверность результатов и выводов диссертации Титаренко М.Н. определяется грамотно спланированным дизайном исследования, характером и объемом материала, адекватностью использования методик. Результаты проспективного исследования и их достоверность основаны на включении достаточного числа наблюдений - обследованно 180 человек.

В работе использованы современные клинические, лабораторные, инструментальные методы обследования. Статистическая обработка материала проводилась с применением методов, являющихся общепризнанным стандартом. В целом, использованные в диссертационной работе методы исследования адекватны поставленным задачам. Научные положения, выносимые автором на защиту, основаны на результатах исследования и аргументированы, выводы и практические рекомендации являются последовательным отражением сформулированных задач.

Значимость полученных результатов для науки и практического здравоохранения

Проведенные исследования позволили автору провести оценку состояния магистральных артерий и микроциркуляции у пациентов АГ и СД 2 типа с ДН во взаимосвязи с показателями СМАД, ЦАД, углеводного и липидного обменов у больных с АГ и СД 2 типа с ДН. Впервые были выявлены особенности и клиническое значение изменений структурно - функционального состояния сердца, функционального состояния почек в их взаимосвязи с нарушениями эластических свойств магистральных сосудов и микроциркуляторных нарушений, показателями СМАД, ЦАД у больных АГ и СД 2 типа с ДН. Также проведена оценка влияния 12 - недельной терапии фиксированной комбинации амлодипина аргината/амлодипина безилата на эластические свойства магистральных артерий, состояние микроциркуляции, структурно - функциональное состояние сердца, функциональное состояние почек, показатели углеводного, липидного обмена у больных АГ и СД 2 типа с ДН.

Полученные результаты исследования внедрены в работу ряда учреждений практического здравоохранения г. Волгограда. Материалы диссертационной работы используются в учебном процессе на кафедре внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Волгоградского государственного медицинского университета». Целесообразно рекомендовать использование представленных данных в педагогическом процессе на кафедрах соответствующего профиля в других медицинских учебных заведениях.

Анализ содержания работы

Диссертация изложена по общепринятой форме на 171 страницах. Содержит введение, обзор литературы, главу материалы и методы, четыре главы собственных данных, обсуждение результатов исследования, выводы, практические рекомендации. Диссертация написана в едином научном стиле, последовательно, логично, описание результатов наглядно представлено в таблицах и рисунках.

Введение отражает состояние исследуемой проблемы, автором четко сформулированы цели и задачи, ее новизна, научная и практическая значимость; представлены положения, выносимые на защиту; сведения об апробации; внедрении результатов в практическое здравоохранение.

Литературный обзор содержит анализ медицинской ситуации, связанной с артериальной гипертензией, сахарным диабетом и диабетической нефропатией,

поражением сердца и почек как основных органов-мишеней. Подробно рассматриваются имеющиеся методы диагностики данных патологических состояний. Освещены известные на сегодняшний день аспекты состояния эластических свойств крупных сосудов и микрокровотока у больных с АГ и СД 2 типа с ДН. Кроме того, достаточным представляется перечень используемой литературы (230 источника из них 109 отечественных и 121 зарубежных).

Подробная характеристика контингента обследуемых, изложена во второй главе и включает клинико-демографическую характеристику пациентов двух этапов исследования, критерии включения и исключения пациентов в основную и контрольную группы. Во второй главе изложен дизайн исследования и используемые методики.

В 3 главе приводится оценка параметров эластичности магистральных артерий, микроциркуляции, показателей центрального аортального давления и метаболизма у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией. Установлено снижение эластических свойств магистральных артерий в обеих группах пациентов, однако в большей степени выраженное повышение жесткости выявлено в группе пациентов с АГ и СД 2 типа с ДН по сравнению с пациентами с «изолированной» АГ. В группе больных АГ с сопутствующим СД 2 типа по сравнению с группой пациентов с «изолированной» АГ отмечены более неблагоприятные параметры СМАД, суточного профиля ЦАД, что отражает повышение жесткости магистральных артерий и свидетельствует о более высоком риске сердечно-сосудистых осложнений у данной категории больных. Автором установлено, что у пациентов с АГ с сопутствующим СД 2 типа наблюдаются прогностически неблагоприятные и выраженные структурно-функциональные изменения сердца (ИММЛЖ, неблагоприятные типы ремоделирования), почек, что, по мнению автора, является маркерами тяжелого поражения органов-мишеней. Выявлена тесная взаимосвязь у больных АГ и СД 2 типа нарушений микроциркуляции и снижение эластических свойств магистральных сосудов со структурно-функциональным состоянием сердца, функцией почек, липидным обменом, что проявляется в снижении резервных способностей МКЦ - активизации артериовенулярных анастомозов и снижении гитающего (нутритивного) кровотока, а также изменении жесткости сосудистой стенки магистральных сосудов.

В 4 главе представлено влияние фиксированной комбинации периадоприла и амлодипина на показатели эластичности сосудов, микроциркуляции, суточного мониторирования артериального давления, состояние органов-мишеней, углеводного,

липидного обмена у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией. Показано, что применение комбинированной терапии периндоприла аргинат/амлодипина безилат у больных АГ и СД 2 типа в течение 12-ти недель благоприятно влияет на перфузионный кровоток, уменьшает застой крови в венах и увеличивает микроциркуляторное давление, что сопровождается статистически значимым уменьшением частоты встречаемости патологических типов микроциркуляции и улучшением эндотелиальной функции. Отмечено, что комбинированная терапия периндоприла и амлодипина в течение 12 – недель у больных АГ и СД 2 типа достоверно улучшает параметры СМАД, ЦАД. На фоне применения фиксированной комбинации периндоприла аргинин / амлодипина безилат в течение 12 - ти недель у больных АГ в сочетании с СД 2 типа отмечается достоверный антипротеинурический эффект, повышается расчетный показатель скорости клубочковой фильтрации, а также наблюдается снижение частоты выявления больных с ДН II стадии.

Таким образом, полученные результаты диссертационного исследования позволяют считать, что для ранней диагностики нарушений в органах-мишенях (сердце, почки, сосуды) и предотвращения развития сердечно-сосудистых осложнений, больным с АГ и СД 2 типа с ДН рекомендуется оценка эластичности магистральных сосудов, показателей функционирования микроциркуляторного русла, а также проведение СМАД и оценка показателей ЦАД. Выявление нарушений эластичности сосудистой стенки и микроциркуляторных нарушений, изменение суточного профиля АД и ЦАД является показанием для активного скрининга изменений структурно – функционального состояния сердца и почек. Установлено, что применение фиксированной комбинации периндоприл+амлодипин у пациентов с АГ и СД 2 типа с ДН приводит не только к достижению целевых уровня «офисного» АД, но и к улучшению профиля суточного артериального давления, ЦАД, коррекции расстройств макро- и микрогемодинамики, формированию нефро- и кардиопротекции.

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.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации.

Полнота опубликования материалов диссертации в печати

Содержание диссертационной работы Титаренко М.Н. в полной мере изложено в печатных публикациях, в том числе 11 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание степени кандидата наук.

Результаты исследования представлены на многочисленных российских научно-практических конференциях в том числе с международным участием.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Титаренко М.Н. нет. При знакомстве с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. Почему Вы оценивали жесткость сосудов без оценки выраженности атеросклеротического процесса в сосудах?
2. Чем можно объяснить достоверное улучшение на фоне фиксированной комбинации периндоприла аргината и амлодипина безилата в течение 12-ти недель у больных АГ и СД 2 типа с ДН не только параметров, отражающих состояние магистральных сосудов, микроциркуляции, но и углеводного и липидного обменов.

Заключение

Диссертационная работа Титаренко Марины Николаевны на тему: «Особенности нарушений эластических свойств магистральных сосудов, микроциркуляции и возможности их медикаментозной коррекции у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решается важная задача счвнутренних болезней, а именно выявление роли повышенной ригидности магистральных сосудов, микроциркуляторных нарушений у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией, а также оптимизация терапии данной категории пациентов путем коррекции изменений состояния магистральных сосудов, микрокровотока, структурных и функциональных нарушений сердца, функциональных нарушений почек при применении фиксированной комбинации периндоприла аргината / амлодипина безилата.

По актуальности, научной и практической значимости диссертационная работа

«27» нояб 2018г.

Подписи
ЗАВЕ
Начал



Надежда Павловна Лямина, профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского» Минздрава России, заместитель директора по научной работе НИИ кардиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского» Минздрава России

Адрес: 410012, Российская Федерация, Приволжский федеральный округ, Саратовская область г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112
Тел. рабочий +7(8452)394824
e-mail: lyana_n@mail.ru

Председателю
диссертационного совета
Д 208.008.10 при ФГБОУ ВО
«Волгоградский государственный
медицинский университет»
Минздрава России
д.м.н., профессору МЕ. Стаценко

Даю согласие на оппонирование диссертационной работы Титаренко Марины Николаевны на тему: «Особенности нарушений эластических свойств магистральных сосудов, микроциркуляции и возможности их медикаментозной коррекции у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 — внутренние болезни (медицинские науки).

Имею научные труды по проблематике диссертационного исследования М.Н. Титаренко:

1. Лямина Н.П. Особенности нейрогуморальной активности и клинических проявлений при маскированной артериальной гипертензии у мужчин молодого возраста / Лямина Н.П., Косарева А.В., Царева О.Е., Сенчихин В.Н., Липчанская Т.П., Шкробова Н.В. // Российский кардиологический журнал. 2018 - Т. 23 - № 4 - С. 37-42.
2. Маскированная артериальная гипертензия у работающих женщин среднего возраста: аспекты скрининга и прогноза / Н.П. Лямина, Л.И. Малинова, А.В. Наливаева, Е.А. Бизяева, В.Н. Сенчихин // Кардиология – 2016 - Т. 56 - № 3 - С. 30-34.

3. Лямина Н.П. Кардиоренальная концепция и современные позиции нефропротекции лерканидипина /Н.П. Лямина, А.В. Наливаева // Фарматека – 2016 - № 9 (322) - С. 60-65.
4. Лямина Н.П. Комбинированная антигипертензивная терапия у пациентов с высоким риском /Н.П. Лямина, Е.В. Котельникова, А.В. Наливаева // Кардиология – 2015 - Т. 55 - № 10 - С. 19-24.
5. Клинико-лабораторные и прогностические особенности маскированной артериальной гипертензии у работающих женщин среднего возраста / Н.П. Лямина, А.В. Наливаева, Л.И. Малинова, В.Н. Сенчихин // Артериальная гипертензия – 2015 - Т. 21 - № 1 - С. 93-99.

Профессор кафедры факультетской терапии лечебного
факультета Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Саратовский государственный медицинский университет
им. В.И. Разумовского» Минздрава России

Заместитель директора по научной работе НИИ
кардиологии Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения высшего
образования «Саратовский государственный
медицинский университет им. В.И. Разумовского»
Минздрава России

Профессор, доктор медицинских наук

e-mail: lyana_n@mail.ru

Телефон: 8 (8452)394824



Подпись д.м.н., проф. Н.П. Ляминой заверяю:

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте профессоре, д.м.н. Ляминой Н.П. по диссертации Титаренко Марины Николаевны на тему: «Особенности нарушений эластических свойств магистральных сосудов, микроциркуляции и возможности их медикаментозной коррекции у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 — внутреннее болезн в Диссертационный совет Д 208.008.10 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Фамилия Имя Отчество, год рождения, гражданство	Место основной работы (с указанием организации, ее ведомственной принадлежности, города), должность	Ученая степень (с указанием шифра специальности, по которой защищена диссертация)	Ученое звание	Шифр специальности отрасли науки	Список основных публикаций по теме диссертации (за последние 5 лет)
Лямина Надежда Павловна, г.р., 1956, гражданин РФ	ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов, профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета, заместитель директора по научной работе НИИ кардиологии	Доктор медицинских наук — (14.01.05 кардиология)	профессор	14.01.05	1. Лямина Н.П. Особенности нейрогуморальной активности и клинических проявлений при маскированной артериальной гипертензии у мужчин молодого возраста / Лямина Н.П., Косарева А.В., Царева О.Е., Сенчихин В.Н., Липчанская Т.П., Широбова Н.В. // Российский кардиологический журнал. 2018 - Т. 23 - № 4 - С. 37-42. 2. Лямина Н.П. Маскированная артериальная гипертензия у работающих женщин среднего возраста: аспекты скрининга и прогноза / Н.П. Лямина, Л.И. Малинова, А.В. Нагиваева, Е.А.

				Бизяева, В.Н. Сенчихин // Кардиология – 2016 - Т. 56 - № 3 - С. 30-34. 3. Лямина Н.П. Кардиоренальная концепция и современные позиции нефропротекции лерканидипина / Н.П. Лямина, А.В. Нагиваева // Фарматека – 2016 - № 9 (322) - С. 60-65. 4. Лямина Н.П. Комбинированная антигипертензивная терапия у пациентов с высоким риском / Н.П. Лямина, Е.В. Котельникова, А.В. Нагиваева // Кардиология – 2015 - Т. 55 - № 10 - С. 19-24. 5. Клинико-лабораторные и прогностические особенности маскированной артериальной гипертензии у работающих женщин среднего возраста / Н.П. Лямина, А.В. Нагиваева, Л.И. Малинова, В.Н. Сенчихин // Артериальная гипертензия – 2015 - Т. 21 - № 1 - С. 93-99.
--	--	--	--	---

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»
Минздрава России, к.м.н.



27.11.16.

А.С.Фелонников