



занимают первое место среди причин смертности. Артериальная гипертензия (АГ) - ведущий фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и прогрессирования поражения почек. Наличие ожирения и сахарного диабета (СД) 2 типа значительно увеличивает частоту встречаемости АГ, хронической болезни почек (ХБП) и ухудшает прогноз пациентов с сочетанной патологией.

АГ, ожирение, СД 2 типа характеризуются общностью патогенетических механизмов: нейрогормональной активацией, дисфункцией эндотелия, нарушением микроциркуляции, активацией провоспалительных цитокинов, гиперурикемией, снижением эластичности магистральных сосудов. Кроме того, абдоминальному ожирению и СД 2 типа присущи и дополнительные патогенетические механизмы - инсулинорезистентность, липо- и глюкозотоксичность. Исходя из этого, изучение клинко-патогенетических особенностей кардиоренальных взаимоотношений у больных АГ в сочетании с ожирением, СД 2 типа представляет важную задачу для практического здравоохранения.

### **Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Впервые в рамках сравнительного исследования на репрезентативной выборке больных АГ и/или ожирением, СД 2 типа показаны особенности структурно-функционального состояния сердца и почек и определен вклад вегетативной дисрегуляции, эндотелиальной дисфункции, микроциркуляторных нарушений, эластичности магистральных артерий, суточного профиля АД и центрального аортального давления, хронического субклинического системного воспаления, висцерального ожирения, адипокинового статуса, липидного и углеводного обменов, инсулинорезистентности в развитие кардиоренальных взаимоотношений у больных с АГ в сочетании с ожирением и/или СД 2 типа.

Установлены особенности структурно-функционального состояния сердца и почек при коморбидной патологии, а именно, при сочетании АГ с ожирением и/или с СД 2 типа, характеризующиеся частым развитием концентрической и эксцентрической ГЛЖ и диастолической дисфункцией ЛЖ, увеличением размеров почек и снижением скорости клубочковой фильтрации, концентрационной функции почек, увеличением альбуминурии. Доказано, что у больных АГ в сочетании с СД 2 типа без ожирения размеры почек уменьшены, кортикальный индекс снижен в сравнении с больными АГ и ожирением.

Установлено, что у больных АГ, ожирением и /или СД 2 типа патогенетические механизмы развития структурных изменений сердца и почек имеют различия: в формировании патологии сердца существенная роль принадлежит инсулинорезистентности, в то время как изменения структуры и функции почек сопряжены не только с выраженностью инсулинорезистентности, но и с тяжестью эндотелиальной дисфункции - повышением уровня эндотелина-1 в сыворотке крови и в моче и концентрации метаболитов NO сыворотки крови.

Определены прогностические факторы формирования ГЛЖ, среди которых, наряду с гемодинамическими факторами, параметры, характеризующие абдоминальное и висцеральное нарушение, метаболические нарушения, свойственные СД 2 типа и ожирению. При АГ в сочетании с ожирением и/или СД 2 типа установлена патогенетическая связь между снижением СКФ, развитием альбуминурии и наличием гипoadипонектинемии, гиперлептинемии, эндотелиальной дисфункции и повышением центрального аортального давления.

Автором установлено, что терапия лизиноприлом в сочетании с амлодипином оказывает преимущественно кардиопротективное действие, улучшает параметры микроциркуляции, эластичность магистральных артерий, в то время как комбинация эналаприла с индапамидом эффективнее

с целью нефропротекции у больных АГ в сочетании с ожирением и СД 2 типа.

### **Научно-практическая значимость исследования**

Проведенный анализ диссертации позволяет рассматривать ее как научное исследование, в котором решаются важные теоретические и практические вопросы. Научная ценность диссертационной работы Дервянченко Марии Владимировны заключается в расширении представлений о патогенетических особенностях АГ у больных с коморбидной патологией (ожирение, СД 2 типа), роли вегетативной дисрегуляции, эндотелиальной функции, микро- и макрососудистых нарушений, маркеров ожирения, хронического воспаления, инсулинорезистентности. В работе обосновано проведение комплексного обследования, включающего суточное мониторирование АД и центрального АД, ультразвуковое исследование сердца и почек, оценку функции эндотелия, микроциркуляторного русла, состояния крупных артерий, параметров variability сердечного ритма, углубленного лабораторного исследования. Полученные данные могут служить основой для раннего выявления структурно-функциональных изменений сердца, сосудов, почек и предупреждения сердечно-сосудистых осложнений и прогрессирования ХБП у больных с АГ.

Разработанный алгоритм дифференцированного назначения комбинаций антигипертензивных препаратов: «лизиноприл + амлодипин» или «эналаприл + индапамид» позволяет проводить персонализированную терапию в зависимости от выраженности изменений структурно-функциональных параметров сердца и почек, в зависимости от вегетативной дисрегуляции, эндотелиальной дисфункции, микроциркуляторных нарушений, эластичности крупных артерий, хронического воспаления, адипокинового статуса и инсулинорезистентности у больных с АГ в сочетании с ожирением и СД 2 типа.

## **Обоснованность и достоверность положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Обоснованность основных положений, выводов и рекомендаций подтверждается достаточным объемом клинических наблюдений (320 пациентов), тщательным и всесторонним клиническим, лабораторным и инструментальным обследованием (с оценкой эндотелиальной функции, центрального и периферического АД, состояния органов-мишеней, углеводного, липидного, пуринового обменов, инсулинорезистентности, адипокинового статуса, маркеров воспаления), адекватными методами статистической обработки данных.

## **Структура и содержание работы**

Структура и содержание диссертационной работы представляют завершённую научную рукопись. Диссертация изложена на 300 страницах, содержит 34 таблицы и 49 рисунков. Автореферат и научные публикации автора достаточно полно отражают основное содержание диссертационного исследования, его главные положения, результаты и выводы.

Глава 1 содержит обзор литературы, посвященный проблеме особенностей патогенеза при АГ в сочетании с ожирением и сахарным диабетом 2 типа. В данном разделе диссертации подробно освещены современные данные об изменениях структурно-функциональных параметров сердца и почек при АГ, ожирении и сахарном диабете 2 типа. Особое внимание в главе уделяется двунаправленным взаимоотношениям кардиоваскулярной патологии и хронической болезни почек, что является отражением теории сердечно-сосудистого и нефрологического континуума. Подробно рассматриваются механизмы, лежащие в основе развития и прогрессирования патологии сердца, сосудов и почек у больных АГ в сочетании с ожирением. Исходя из анализа литературных источников, в доступной литературе отсутствуют данные о взаимоотношениях различных патогенетических механизмов в формировании АГ при висцеральном

ожирении и СД 2 типа: эндотелиальной дисфункции, патологии микроциркуляции, хронического субклинического системного воспаления, вегетативной дисфункции, инсулинорезистентности, глюкозотоксичности.

Один из разделов обзора литературы посвящен антигипертензивной терапии больных АГ в сочетании с ожирением и СД 2 типа и проблеме персонафицированного выбора терапии у этих больных. Из обзора следует, что алгоритм выбора комбинированной антигипертензивной терапии у больных АГ в сочетании с ожирением и СД 2 типа в зависимости от влияния на патогенетические механизмы не разработан. Таким образом, обзор литературы, суммируя известные знания, определяет основные направления диссертационного исследования.

Глава 2 посвящена материалу и методам исследования, его организации. В исследование включено 320 пациентов, составивших 4 группы: «изолированная» АГ, АГ в сочетании с ожирением, АГ в сочетании с ожирением и СД 2 типа и АГ в сочетании с СД 2 типа без ожирения. На 1 этапе исследования проведено комплексное обследование пациентов, оценены взаимосвязи структурно-функциональных параметров сердца и почек с параметрами, характеризующими микроциркуляцию, вегетативную дисрегуляцию, тяжесть метаболических нарушений и хронического воспаления, показатели суточного мониторирования АД, центрального аортального давления. Проведен пошаговый линейный дискриминантный анализ и канонический анализ, позволивший установить взаимосвязи изученных патогенетических механизмов и структурно-функциональных параметров сердца и почек. 2-й этап исследования включал 60 пациентов с АГ, у которых оценен эффект комбинированной антигипертензивной терапии.

Глава 3 посвящена сопоставлению структурно-функциональных параметров сердца и почек при АГ, ожирении и СД 2 типа в зависимости от патогенетических особенностей. Регрессионный анализ выявил

закономерности между выраженностью ремоделирования сердца и параметрами, характеризующими тяжесть абдоминального ожирения, у больных АГ с ожирением и СД 2 типа. Установлено, что нарушения variability ритма сердца более характерны для пациентов с сочетанной патологией (АГ, ожирение, СД 2 типа).

Исследование выявило особенности изменений структурно-функциональных параметров почек у больных с «изолированной» АГ и у пациентов с АГ в сочетании с ожирением и СД 2 типа, характеризующееся значимым увеличением ширины, толщины почек, изменениями эктогенности паренхимы, снижением канальцевой и клубочковой функции почек при сочетанной патологии. Данные регрессионного анализа позволили обнаружить связь между СКФ и параметрами, характеризующими жировой обмен (висцеральный жир, уровень адипонектина). Установлено, что очень высокий сердечно-сосудистый риск и риск прогрессирования ХБП чаще встречается у больных с сочетанием АГ с ожирением или с СД 2 типа по сравнению с «изолированной» АГ.

Изучение параметров, характеризующих эндотелиальную дисфункцию, выявило, что доля больных с концентрацией эндотелина-1 в крови выше 1,6 пг/мл у пациентов с АГ в сочетании с СД 2 типа выше, чем у пациентов с «изолированной» АГ. Обнаружены корреляционные связи между параметрами микроциркуляции и показателями, характеризующими хроническое воспаление и variability ДАД. Скорость распространения пульсовой волны при АГ в сочетании с ожирением и СД 2 типа выше, чем при «изолированной» АГ.

Сосудистый возраст у пациентов с коморбидной патологией выше, чем при «изолированной» АГ. У больных АГ и ожирением/СД 2 типа выявлены высокие показатели САД аортального за сутки и показатель коррелировал с количеством висцерального жира, концентрацией лептина и ФНО-альфа. Подтверждены литературные данные о наличии дисбаланса лептина и

адипонектина у пациентов с ожирением, выявленные многочисленные корреляционные связи между уровнем в крови этих адипокинов и гемодинамическими, метаболическими параметрами, параметрами, характеризующими функцию почек. Дисфункция жировой ткани наиболее выражена у больных АГ в сочетании с СД 2 типа. Канонический анализ выявил патогенетические факторы, определяющие кардиоренальные взаимоотношения у больных АГ, ожирением и/или СД 2 типа, среди которых ИММЛЖ, диастолическая дисфункция, СКФ и уровень  $\beta$ 2-микроглобулинов. Наиболее неблагоприятные кардиоренальные взаимоотношения характерны для АГ в сочетании с ожирением и СД 2 типа.

Глава 4 посвящена сравнительному анализу влияния комбинированной антигипертензивной терапии лизиноприлом и амлодипином, а также эналаприлом и индапамидом на АД, гемодинамические, метаболические и другие параметры. Установлено, что при сопоставимом влиянии на АД, выбранные стратегии лечения в различной степени влияют на кардиоренальные параметры, на параметры, характеризующие воспаление и др. Комбинация лизиноприл с амлодипином обладает преимущественно кардиопротективным действием, в большей степени улучшает функцию эндотелия, показатели микроциркуляции и эластичности магистральных артерий, в то время как комбинация эналаприла с индапамидом обладает более выраженным нефропротективным эффектом, восстанавливая функцию клубочков и почечных канальцев.

Глава 5 содержит обсуждение полученных результатов и их сопоставление с данными литературы, полученными ранее. Сопоставлены полученные данные с результатами предшествовавших исследований. Подтверждена патогенетическая роль ожирения в прогрессировании поражения органов-мишеней. Подчеркнуто, что вклад патогенетических механизмов в формирование и прогрессирование поражения сердца, сосудов и почек у больных АГ с ожирением и с СД 2 типа различны. Обсуждение



содержит аргументированные объяснения выявленных закономерностей и патогенетических взаимоотношений.

Выполненное исследование позволило автору разработать алгоритм персонализированного выбора антигипертензивной терапии у больных АГ в сочетании с ожирением, сахарным диабетом 2 типа.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты и выводы диссертации имеют большое значение для практического здравоохранения и могут быть использованы врачами-кардиологами, нефрологами, эндокринологами, терапевтами, врачами общей практики в рамках стандартного обследования больных с АГ. Полученные автором данные могут быть также использованы при проведении дальнейших научных исследований, направленных на изучение способов профилактики сердечно-сосудистых и почечных осложнений и их прогрессирования у больных АГ в сочетании с ожирением и/или СД 2 типа. Выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, будут полезны в учебно-научной деятельности кафедр, реализующих подготовку врачей по внутренним болезням.

Основные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в клиническую практику ГБУЗ ВОКБ №3 г.Волгограда, клиники семейной медицины ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России. Теоретические положения и практические результаты диссертационного исследования применяются в учебном процессе кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Основные результаты диссертационного исследования опубликованы в 65 печатных работах, из них 26 статей в журналах из перечня рецензируемых изданий, рекомендуемых для опубликования основных результатов

диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Автором получены два свидетельства о государственной регистрации базы данных. Научные результаты диссертации доложены и обсуждены на многочисленных конференциях международного, всероссийского и регионального уровней.

### **Замечания к работе**

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Однако, число положений, выносимых на защиту, следовало бы сократить и представить не 8 положений, а не более 3-х–4х. Положения 1-4 более соответствуют выводам, так как содержат конкретные факты и цифры.

В разделе «научная новизна» недостаточно написать, что «впервые изучены особенности патогенеза АГ у больных с ожирением и СД 2 типа», «впервые определены прогностические факторы...». В этом разделе следовало бы указать какие конкретно установлены особенности патогенеза и конкретно какие выявлены прогностические факторы.

В таблицах, характеризующих абдоминальное ожирение, указаны параметры окружности талии (ОТ), соотношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ). Эти показатели следовало бы оценивать отдельно у мужчин и у женщин, так как, как справедливо указывает автор в обзоре литературы, критерии абдоминального ожирения имеют гендерные отличия.

В процессе рассмотрения работы возникли вопросы, носящие уточняющий характер:

1. Как объяснить меньшую толщину почек у больных АГ в сочетании с СД 2 типа без ожирения в сравнении с этим показателем у больных с ожирением? Не обусловлено ли это меньшим объемом паранефральной жировой ткани? Какое патогенетическое значение может иметь этот факт?

2. Как объяснить тот факт, что СКФ на фоне лечения эналаприлом и индапамидом повышалась в большей степени, чем на фоне лечения лизиноприлом и амлодипином?
3. Как объяснить снижение уровня С-реактивного белка и фактора некроза опухоли-альфа на фоне длительной антигипертензивной терапии?

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Деревянченко Марии Владимировны на тему: «Клинико-патогенетические особенности кардиоренальных взаимоотношений у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением, сахарным диабетом 2 типа», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная проблема - определены клинико-патогенетические особенности кардиоренальных взаимоотношений у лиц с артериальной гипертензией в сочетании с ожирением и/или сахарным диабетом 2 типа и разработан алгоритм персонализированного лечения этих больных, что вносит значительный вклад в развитие внутренних болезней и имеет важное социально-экономическое значение.

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Деревянченко Марии Владимировны соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями от 01.10.2018 г. № 1168) утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

