

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Ляминой Надежды Павловны на диссертацию Деревянченко Марии Владимировны на тему: «Клинико-патогенетические особенности кардиоренальных взаимоотношений у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением, сахарным диабетом 2 типа», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни

Актуальность темы диссертационной работы

Артериальная гипертензия, ожирение и сахарный диабет (СД) 2 типа являются значимыми патологическими состояниями, приводящими к функциональным и структурным изменениям как сердца, так и почек, увеличивая распространенность хронической болезни почек (ХБП). Современные научные и клинические данные свидетельствуют о тесной двухсторонней связи между функциональным состоянием почек и сердечно-сосудистой патологией, что объединено в понятие кардиоренального континуума. Своевременная диагностика дисфункции почек, сердца, сосудов и оптимально подобранная терапия, способна эффективно предупреждать патологическое ремодулирование сердца, сосудов и почек у больных АГ с ожирением и/или СД 2 типа и улучшать прогноз у этих пациентов.

В последние годы фокус исследователей сместился от изучения проблемы в фазе развернутой сердечно-сосудистой или почечной патологии на изучение роли ранних и субклинических изменений структурно-функционального состояния сердца и почек. Изучение патогенетических основ кардиоренальных взаимодействий у пациентов с АГ, ожирением и/или СД 2 типа принципиально важно с практической точки зрения, поскольку открывает новые возможности в поисках путей персонифицированной терапии и замедления прогрессирования указанных заболеваний. В связи с этим диссертационное исследование Деревянченко М.В. по изучению клинико-патогенетических особенностей кардиоренальных взаимоотношений у больных АГ в сочетании с ожирением, СД 2 типа представляется значимым и актуальным.

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

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций диссертации Деревянченко М.В. подтверждается грамотно спланированным дизайном исследования (проспективное сравнительное исследование), выполненным на

достаточном объеме представленного материала, включающего результаты обследования 320 пациентов, формированием однородных по клинико-демографическим характеристикам групп наблюдения, в работе использованы современные лабораторные и инструментальные методы исследования, применены адекватные методы статистической обработки полученных результатов, включая дисперсионный и канонический анализы.

Таким образом, достаточный объем исследования, использование современных методов исследования позволяют считать научные положения, выводы и практические рекомендации автора вполне обоснованными.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа Деревянченко М.В. соответствует критериям научной новизны. Автором получены новые данные об особенностях структурно-функционального состояния сердца и почек в их взаимосвязи с особенностями вегетативной дисрегуляции, эндотелиальной дисфункции, микроциркуляторных нарушений, эластичности магистральных артерий, суточного профиля артериального давления (АД) и центрального АД, хронического системного воспаления, висцерального ожирения, адипокинового статуса, липидного и углеводного обменов, инсулинорезистентности у больных с АГ в сочетании с ожирением и/или СД 2 типа.

Впервые выявлены особенности кардиоренальных взаимоотношений у больных АГ в сочетании с ожирением и/или СД 2 типа в их взаимосвязи с особенностями вегетативной дисрегуляции, эндотелиальной дисфункции, микроциркуляторных нарушений, эластичности магистральных артерий, суточного профиля АД и центрального АД, хронического системного воспаления, висцерального ожирения, адипокинового статуса, липидного и углеводного обменов, инсулинорезистентности. Впервые у больных АГ в сочетании с ожирением и/или СД 2 типа определены прогностические факторы формирования гипертрофии левого желудочка, снижения скорости клубочковой фильтрации и альбуминурии.

Впервые изучены патогенетические особенности АГ у больных с ожирением и/или СД 2 типа с анализом вегетативной дисрегуляции, эндотелиальной дисфункции, микроциркуляторных нарушений, эластичности магистральных артерий, суточного профиля АД и центрального АД, хронического системного воспаления, висцерального ожирения, адипокинового статуса, нарушений

липидного, углеводного обменов, инсулинорезистентности в формирование структурно-функциональных изменений сердца, почек у этой категории больных.

Впервые проведен сравнительный анализ влияния комбинированной антигипертензивной терапии лизиноприлом и амлодипином, а также эналаприлом и индапамидом на структурно-функциональные параметры сердца и почек, вегетативную регуляцию, функцию эндотелия, показатели микроциркуляции, эластичности магистральных артерий, суточного профиля АД и центрального АД, хронического системного воспаления, висцерального ожирения, адипокиновый статус, углеводный и липидный обмены, инсулинорезистентность, а также показатели качества жизни у пациентов с АГ в сочетании с ожирением и СД 2 типа.

Приведенные в диссертации Деревянченко М.В. научные положения, выводы и практические рекомендации закономерно вытекают из результатов статистически обработанных клинических, лабораторных и инструментальных исследований с использованием групп сравнения, что достаточно для получения достоверных результатов.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Диссертация Деревянченко М.В. имеет очевидную научно-практическую ценность. Получены новые данные по патогенетическим основам формирования кардиоренальных взаимоотношений у больных АГ в сочетании с ожирением, СД 2 типа. Теоретическая значимость результатов диссертационной работы заключается в изучении клинико-патогенетических особенностей формирования структурно-функциональных нарушений сердца и почек, кардиоренальных взаимоотношений у больных АГ в сочетании с ожирением и/или СД 2 типа в их взаимосвязи с особенностями вегетативной дисрегуляции, эндотелиальной дисфункции, микроциркуляторных нарушений, эластичности магистральных артерий, суточного профиля АД и центрального АД, хронического системного воспаления, висцерального ожирения, адипокинового статуса, липидного и углеводного обменов, инсулинорезистентности.

Практическая значимость результатов диссертационной работы заключается в определении последовательных и конкретных рекомендаций по оценке клинического статуса пациентов с АГ и/или СД 2 типа по расчету не только индекса массы тела, для определения наличия или отсутствия ожирения, но и обязательного измерения окружности талии и бедер, а также процента висцерального жира в организме с целью раннего выявления признаков абдоминального и висцерального ожирения. При анализе структурных изменений почек по данным ультразвукового исследования рекомендовано оценивать размеры почек из трех позиций, включая не только длину и ширину, но и толщину почек с обязательным расчетом

кортикального индекса. Больным с сочетанием АГ с ожирением и/или СД 2 типа необходима комплексная оценка функции почек (скорости клубочковой фильтрации, альбуминурии, β 2-микроглобулинов).

Важным, для определения функции эндотелия, является рекомендация по одномоментному анализу трех компонентов функции эндотелия: сывороточного, мочевого и сосудистого. С целью ранней диагностики эндотелиальной дисфункции у больных с АГ, ожирением и/или СД 2 типа рекомендован анализ концентрации эндотелина-1 и метаболитов оксида азота сыворотки крови. Для оценки сосудистого компонента эндотелиальной функции рекомендовано проведение окклюзионной пробы с последующим анализом типа микроциркуляции и изменения скорости распространения пульсовой волны по сосудам мышечного типа.

Отмечена необходимость оценки параметров вегетативной регуляции, эластичности магистральных артерий, суточного профиля АД и центрального АД, хронического системного воспаления (высокочувствительный С-реактивный белок, фактор некроза опухоли- α , адипокинового статуса (лептин, адипонектин), липотоксичности, глюкозотоксичности, инсулинорезистентности для выявления поражения органов-мишеней (сердца, почек) у больных с АГ, ожирением и/или СД 2 типа.

Предложен алгоритм дифференцированного назначения комбинаций антигипертензивных препаратов: «лизиноприл + амлодипин» или «эналаприл + индапамид» у больных с АГ в сочетании с ожирением и СД 2 типа в зависимости от их влияния на структурно-функциональные параметры сердца и почек, вегетативную регуляцию, эндотелиальную дисфункцию, микроциркуляторные нарушения, эластичность магистральных артерий, суточный профиль АД и центрального АД, хроническое системное воспаление, висцеральное ожирение, адипокиновый статус, углеводный и липидный обмены, инсулинорезистентность.

Основные результаты выполненного исследования, практические рекомендации целесообразно внедрять в практическую работу врачей-кардиологов, нефрологов, эндокринологов, терапевтов, врачей общей практики при проведении углубленного обследования пациентов с АГ, ожирением и/или СД 2 типа.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, можно использовать в учебном процессе при обучении студентов лечебного и педиатрического факультетов, при подготовке ординаторов и слушателей системы послевузовского и дополнительного профессионального

образования врачей по специальностям кардиология, нефрология, эндокринология, терапия, общая врачебная практика.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность, публикации автора в научной печати

Диссертация написана грамотным литературным языком на 300 страницах текста и имеет традиционную структуру: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», 2 главы «Результатов исследования», «Обсуждение результатов исследования», «Выводы», «Практические рекомендации». Список литературы, содержит 394 источника, из них 289 – зарубежных авторов. Имеется список использованных сокращений.

Во введении обоснована актуальность избранной темы, определены цель и задачи, научная новизна исследования, теоретическая и практическая значимость работы, положения, выносимые автором на защиту. Представлены данные по апробации результатов исследования и внедрению их в практику и учебный процесс.

Глава 1 «Обзор литературы» представлена в 2 разделах.

В разделе 1.1 проанализированы патогенетические особенности АГ у больных с ожирением, СД 2 типа: изучены структурно-функциональные параметры сердца, почек, а также особенности формирования кардиоренальных взаимоотношений у больных АГ и ожирением, СД 2 типа.

В разделе 1.2 показан выбор антигипертензивной терапии у больных АГ и СД 2 типа.

В целом, обзор свидетельствует о глубоком знании автором диссертации как решенных, так и спорных вопросов диагностики и лечения АГ у лиц с ожирением и/или СД 2 типа, что в полной мере отражается в главах собственных исследований и обсуждении полученных результатов.

Глава 2 «Материалы и методы исследования» представлена 2 разделами, в которых отражена организация работы, подробно представлен широкий спектр проведенных клинических, лабораторных, инструментальных и статистических исследований.

В главе 3 автором представлены особенности клинического статуса, структурно-функционального состояния сердца и почек, показателей

вариабельности ритма сердца, оценка сочетанного риска прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых осложнений, особенности эндотелиальной функции, показателей микроциркуляции, состояния магистральных артерий, оценка сосудистого возраста и 5-летнего риска сердечно-сосудистых осложнений. Проанализированы показатели суточного мониторирования АД и центрального АД. Проведена оценка маркеров висцерального ожирения и функции жировой ткани, особенности углеводного, липидного и пуринового обменов, синдромов инсулинорезистентности и хронического системного воспаления, показателей качества жизни, анализ патогенетических особенностей АГ у больных ожирением, СД 2 типа, патогенетические особенности кардиоренальных взаимоотношений, патогенетический вклад инсулинорезистентности, дисфункции эндотелия, суточного профиля аортального давления в формирование поражения сердца и почек у больных АГ и ожирением, СД 2 типа.

В главе 4 проведен сравнительный анализ влияния комбинированной антигипертензивной терапии лизиноприлом и амлодипином или эналаприлом и индапамидом на клинический статус, структурно-функциональные параметры сердца и почек, вегетативную регуляцию, функцию эндотелия, сосудов, показатели микроциркуляции, висцеральное ожирение, хроническое системное воспаление, параметры липидного, углеводного обменов, инсулинорезистентность, качество жизни у больных АГ в сочетании с СД 2 типа.

В главе 5 «Обсуждение результатов исследования» автор систематизирует результаты собственных исследований и сопоставляет их с данными современных отечественных и зарубежных публикаций по изучаемой тематике, аргументирует свои заключения, демонстрируя углубленные знания по этой тематике.

Выводы и практические рекомендации соответствуют результатам проделанной работы, целям и задачам исследования.

Основные положения, выводы и практические рекомендации в полной мере изложены в автореферате и объективно отражают основное содержание диссертации.

По теме диссертации опубликовано 65 печатных работы, в том числе 26 - в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных материалов диссертационных исследований, 16 статей в международных изданиях(16 - Scopus, 11 – WoS); в материалах международных конгрессов - 14, в

материалах российских научных конференций - 21. Получены два свидетельства о государственной регистрации базы данных: № 2020620865 от 27 мая 2020 года и № 2020620875 от 29 мая 2020 года. Результаты доложены на научно-практических мероприятиях международного, всероссийского и регионального уровней.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация Деревянченко М.В. выполнена по актуальной проблеме. Несомненным ее достоинством является предложенный для больных с АГ в сочетании с ожирением и СД 2 типа алгоритм дифференцированного назначения комбинаций антигипертензивных препаратов: «лизиноприл + амлодипин» или «эналаприл + индапамид», в зависимости от их влияния на структурно-функциональные параметры сердца и почек, вегетативную регуляцию, эндотелиальную дисфункцию, микроциркуляторные нарушения, эластичность магистральных артерий, суточный профиль АД и центрального АД, хроническое системное воспаление, висцеральное ожирение, адипокиновый статус, углеводный и липидный обмены, инсулинорезистентность. Это создает целостное представление об исследовании, а автора характеризует как исследователя, способного выделять главное из многих частных.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Деревянченко М.В. нет. В процессе ознакомления с работой возникли следующие вопросы:

1. Чем Вы руководствовались при выборе у пациентов I группы в составе комбинированной терапии, именно из ИАПФ – эналаприл?

2. В анализ эндотелиальной функции сосудов у пациентов Вы включили оценку секреторной функции эндотелия - по концентрации метаболитов NO в сыворотки крови и моче, уточните, пожалуйста, как готовились пациенты к данному исследованию.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Деревянченко Марии Владимировны на тему: «Клинико-патогенетические особенности кардиоренальных взаимоотношений у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением, сахарным диабетом 2 типа», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение

актуальной проблемы современной терапии – выявление особенностей кардиоренальных взаимоотношений у больных АГ в сочетании с ожирением, СД 2 типа, а также персонализации антигипертензивной терапии в изучаемой группе пациентов. По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Деревянченко Марии Владимировны соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. С изменениями, утвержденными в Постановлении Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168 в части требований, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор Деревянченко Мария Владимировна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Официальный оппонент

Заведующий отделом медицинской реабилитации
Государственного автономного учреждения здравоохранения города Москвы
«Московский научно-практический центр медицинской реабилитации,
восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города
Москвы»,

д.м.н., профессор

Лямина Надежда Павловна

«30» июля 2020 г.

105120, Москва, ул. Земляной Вал, д.53

Государственное автономное учреждение здравоохранения города Москвы
«Московский научно-практический центр медицинской реабилитации,
восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города
Москвы»

Тел.: +7(495) 916-45-62; e-mail: mnpcsm@zdrav.mos.ru

Подпись д.м.н., профессора Н.П. Ляминой «Заверяю»:

Ученый секретарь

Государственного автономного учреждения здравоохранения города Москвы
«Московский научно-практический центр медицинской реабилитации,
восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города
Москвы»,

к.м.н.



Артикулова И.Н