

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента**

**доктора медицинских наук, профессора Терентьева Владимира Петровича 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**

### **1. Актуальность избранной темы**

Несмотря на значительный прогресс клинической медицины, сердечно-сосудистые заболевания по-прежнему доминируют в структуре заболеваемости и смертности в экономически развитых странах, в том числе в России. Всемирная организация здравоохранения относит артериальную гипертензию (АГ) к глобальным проблемам здравоохранения. При этом, широкая распространенность, недостаточная эффективность лечения и высокая частота сердечно-сосудистых осложнений, обусловленных повышенным артериальным давлением (АД), обеспечивают АГ ведущее место в ряду самых актуальных проблем современной клинической медицины. К сложным и многогранным аспектам гипертензиологии относится прежде всего проблема повышенного АД у лиц с метаболическими нарушениями, как в плане клинической эпидемиологии, диагностики, так и в плане лечебной тактики и профилактики осложнений. Пациенты с АГ в сочетании с ожирением, СД 2 типа имеют более высокий риск развития не только сердечно-сосудистых осложнений, но и прогрессирования хронической болезни почек (ХБП).

Вместе с тем, сочетание кардиальной и почечной дисфункции значительно утяжеляет прогноз, повышая риск развития сердечно-сосудистых осложнений, приводя к прогрессированию, как сердечной, так и почечной недостаточности.

В связи с изложенным, работа Дервянченко М.В. по комплексной оценке клинико-патогенетических особенностей кардиоренальных взаимоотношений у больных АГ в сочетании с ожирением, СД 2 типа, а также разработка алгоритма персонализированного выбора антигипертензивной терапии в изучаемой группе лиц является актуальной и своевременной.

## **2. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Выводы, научные положения и практические рекомендации диссертации аргументированы и достоверны, подтверждены результатами исследования. Достаточный объем клинического материала (группа пациентов из 320 человек) и проспективное наблюдение (в течение 24 недель), детальный анализ полученных результатов, применение адекватных и современных методов статистического анализа позволяют высоко оценить научную достоверность положений и выводов диссертации. Выводы сформулированы корректно и четко, вытекают из проведенных исследований и полученных автором результатов, имеют несомненное научное и практическое значение для клиники внутренних болезней.

Обращает на себя внимание высокий методический уровень выполненного диссертационного исследования, представленного совокупностью клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования, включая современные биохимические и иммуноферментные анализы. Группы пациентов сформированы адекватно, согласно целям и задачам работы. Представленные данные корректно и полностью документированы, иллюстрированы достаточным количеством таблиц и рисунков. Обработка материала диссертационной работы проведена с помощью современных статистических программ с применением методов дисперсионного и канонического анализов, что позволило обеспечить объективность и достоверность оценки данных исследования.



### **3. Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Представленные в диссертационной работе результаты исследований имеют важное научно-практическое значение. В результате проведенного исследования расширены представления о клинико-патогенетических особенностях кардиоренальных взаимоотношений, состоянии органов-мишеней у больных с АГ и ожирением, СД 2 типа.

Впервые установлены патогенетические особенности АГ у больных ожирением и/или СД 2 типа с учетом вклада вегетативной дисрегуляции, эндотелиальной дисфункции, микроциркуляторных нарушений, эластичности магистральных артерий, суточного профиля АД и центрального АД, хронического системного воспаления, адипокинового статуса, нарушений липидного, углеводного обменов, инсулинорезистентности в формировании структурно-функциональных изменений сердца, почек у этой категории больных.

В диссертационной работе определены прогностические факторы формирования гипертрофии левого желудочка, снижения скорости клубочковой фильтрации и альбуминурии у больных АГ в сочетании с ожирением и/или СД 2 типа.

Проведен сравнительный анализ влияния комбинированной антигипертензивной терапии лизиноприлом и амлодипином, а также эналаприлом и индапамидом. При этом, впервые отмечено, что обе комбинации достоверно эффективны в улучшении эндотелиальной функции, параметров суточного мониторирования АД и центрального АД, снижении степени выраженности хронического системного воспаления и инсулинорезистентности у больных с АГ в сочетании с ожирением и СД 2 типа. Атором убедительно показано, что сочетанное назначение «лизиноприл + амлодипин» более результативно с целью кардиопротекции, улучшения параметров микроциркуляции, эластичности магистральных артерий, в то

время как комбинация «эналаприл + индапамид» статистически значимо эффективнее с целью нефропротекции в изучаемой группе пациентов.

Достоверность исследования подтверждается широкой апробацией работы на научно-практических конференциях и конгрессах различного уровня: I Международном научно-образовательном форуме молодых кардиологов (Самара, 2012), Европейском конгрессе кардиологов (Мюнхен, 2012; Амстердам 2013), IV, V съезде терапевтов Южного федерального округа (Ростов-на-Дону, 2015, 2017), XIV Европейском конгрессе внутренней медицины (Москва, 2015) - работа заняла III место в конкурсе молодых ученых, симпозиуме международного общества по атеросклерозу (Санкт-Петербург, 2016), IX, X, XI, XII, XIII Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019), Российском национальном конгрессе кардиологов (2015, 2016, 2017, 2018, 2019), V, VI, VII международном форуме «Российские дни сердца» (2017, 2018, 2019), XVII Европейском конгрессе внутренней медицины (Висбаден, 2018), межрегиональной конференции терапевтов Южного федерального округа (Ростов-на-Дону, 2018), Всероссийском форуме молодых кардиологов Российского кардиологического общества (Кемерово, 2018, Астрахань 2019), I, II, III Всероссийской конференции молодых терапевтов Российского научно-медицинского общества терапевтов (Москва 2017, 2018, 2019), IV съезде нефрологов Юга России (Ростов-на-Дону, 2019), XXVI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2019).

#### **4. Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Несомненным достоинством работы является комплексный подход к изучению клинико-патогенетических особенностей кардиоренальных взаимоотношений у больных АГ в сочетании с ожирением, СД 2 типа и поиск путей оптимизации антигипертензивной терапии среди лиц с АГ и СД 2 типа.

Теоретическая значимость диссертационной работы Дервянченко



М.В. заключается в дополнении представлений о патогенетических механизмах формирования коморбидной патологии наиболее часто встречающейся в реальной клинической практике.

Практическая значимость исследования заключается в возможности стратификации групп высокого риска по развитию сердечно-сосудистых и почечных осложнений у больных с различными формами АГ на основании комплексного обследования, включающего оценку эндотелиальной функции, маркеров воспаления, суточное мониторирование периферического и центрального АД, эхокардиографию, ультразвуковое исследование почек, оценку жесткости крупных артерий, показателей адипокинового статуса, углеводного, липидного, пуринового обменов.

Результаты диссертационного исследования Деревянченко Марии Владимировны имеют существенное значение для реальной клинической практики. Сформулированные диссертантом практические рекомендации логично вытекают из сути проведенного исследования, они конкретны и целесообразны в плане практического применения. В частности, при анализе структурных изменений почек по данным ультразвукового исследования диссертантом предложена оценка размеров почек из трех позиций с обязательным расчетом кортикального индекса.

Автором убедительно подчеркнута необходимость комплексной оценки функции почек (скорости клубочковой фильтрации, альбуминурии,  $\beta_2$ -микроглобулинов) у больных с сочетанием АГ с ожирением и/или СД 2 типа. Как известно, ранняя диагностика нарушения функций эндотелия может способствовать выявлению группы пациентов, у которых наиболее велика вероятность последующего развития гипертрофии миокарда и диастолической дисфункции. С целью диагностики эндотелиальной дисфункции у больных с АГ, ожирением и/или СД 2 типа автором рекомендована оценка концентрации эндотелина-1 и метаболитов оксида азота сыворотки крови. При этом в связи с высокой вариабельностью (от 50 до 100%) мочевого компонента функции эндотелия и сложности

интерпретации полученных данных подчеркнута нецелесообразность использования определения эндотелина-1 и метаболитов оксида азота в моче в рутинной практике.

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.

Важной практической рекомендацией является научное обоснование дифференцированного назначения комбинаций антигипертензивных препаратов: «лизиноприл + амлодипин» или «эналаприл + индапамид» у больных с АГ в сочетании с ожирением и СД 2 типа с учетом предложенного оригинального алгоритма.

#### **5. Оценка содержания диссертации, ее завершенность, публикации автора в научной печати**

Диссертация Деревянченко М.В. написана традиционно, хорошим языком и представлена на 300 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 2 глав собственных результатов, а также их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, представленного 394 источниками литературы (105 отечественных и 289 зарубежных авторов). Полученные результаты достаточно полно отражены в графиках и представлены в таблицах.

В Главе 1 (обзор литературы) на основании изучения большого количества источников излагаются современные представления об АГ у больных с ожирением, СД 2 типа.

Раздел 1.1 освещает патогенетические особенности АГ у больных с ожирением, СД 2 типа. Всесторонне представлены различные концепции, обсуждаемой проблемы.

Раздел 1.2 содержит современные представления о выборе антигипертензивной терапии у больных АГ и СД 2 типа.



В целом, литературный обзор подчеркивает направления, требующие дальнейшего изучения по данной проблеме, что в достаточном объеме раскрывается в содержании диссертации.

Во второй главе (Материалы и методы исследования) дано описание методов исследования, использованных автором, приведены критерии включения в исследование и исключения из него.

В разделе 2.1 подробно описывается организация клинического исследования.

Раздел 2.2 включает детальное описание используемых клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, которые выбраны в соответствии с целью и задачами диссертационной работы. Статистическая обработка данных проведена с использованием современных методов непараметрической статистики, а также многомерных методов анализа данных.

В главах 3 и 4 представлены результаты собственных исследований.

В главе 5 (Обсуждение результатов исследования) прослеживается понятная и доступная исследовательская концепция автора, позволяющая четко и аргументировано решить поставленные в диссертации задачи.

Выводы и практические рекомендации соответствуют полученным фактическим данным.

Основные результаты диссертации опубликованы в 65 печатных работах, в том числе 26 - в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора наук.

## **6. Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Представленное диссертационное исследование выполнено на достаточно высоком научном уровне. По своему замыслу, объему материала, типу исследования, примененным методам исследования и статистической обработки соответствует критериям целостности, системности и связанности

научной информации.

Основные положения, выводы и практические рекомендации в полной мере изложены в автореферате и отражают основное содержание диссертации. Принципиальных замечаний по диссертационной работе и автореферату нет.

Вместе с тем, в процессе изучения диссертационного материала возникло несколько вопросов:

1. На чем основывается выбор в критериях включения порога отсечения длительности терапии не менее 24 недель?
2. Почему в схеме лечения пациентов с АГ была выбрана комбинация индапамида с эналаприлом, имеющим 11-ти часовой период выведения?
3. В группе больных с СД 2 типа выявлялась ли и как часто кардиоваскулярная форма автономной нейропатии, сколько из них имели доклиническую стадию.

Ответы на поставленные вопросы могут быть получены в ходе научной дискуссии.

## **7. 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», представленная 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, расширяющей представления о клинико-патогенетических особенностях кардиоренальных взаимоотношений и оптимизации выбора антигипертензивной терапии у лиц с АГ, ожирением и СД 2 типа. По объему исследований, методическому уровню, достоверности и значимости полученных результатов диссертационная работа 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, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.04 – внутренние болезни.

**Официальный оппонент**

Заведующий кафедрой внутренних болезней № 1  
ФГБОУ ВО «Ростовский государственный  
медицинский университет» Минздрава России,  
д.м.н., профессор В.П. Терентьев



«26» августа 2020 г.

344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Ростовский государственный медицинский  
университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации  
Тел.: +7 (863) 285-32-13  
e-mail: okt@rostgmu.ru

Подпись д.м.н., профессора В.П. Терентьева «заверяю»:

Ученый секретарь ученого совета федерального  
государственного бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования «Ростовский  
государственный медицинский университет»

Министерства Здравоохранения Российской Федерации

д.м.н., доцент



Н.И. Свиридова