

ОТЗЫВ

официального оппонента, директора
Научно-исследовательского института кардиологии
федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Саратовский государственный медицинский
университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктора медицинских наук, профессора
Довгалецкого Павла Яковлевича
по диссертации Денисовой Аллы Геннадьевны на тему
«Кардиоваскулярные нарушения при сахарном диабете 2-го типа:
клинико-инструментальные аспекты прогнозирования и оптимизации
терапии», представленной на соискание
ученой степени доктора медицинских наук
по специальности 14.01.05 – Кардиология

Актуальность выполненного исследования



Сахарный диабет (СД) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) рассматриваются на сегодняшний день «важным вызовом, брошенным человечеству в XXI веке» и отнесены к «приоритетам государственной политики» (Генеральная ассамблея Организации Объединенных Наций, 2011). Несмотря на успехи современной медицины, по прогнозам Всемирной организации здравоохранения смертность от болезней системы кровообращения достигнет к 2030 г. 24,2 млн; в то же время по данным Международной Федерации диабета заболеваемость сахарным диабетом к 2030 г. увеличится до 600 млн.

Сочетание специфических факторов прогрессирования атеросклероза с традиционными обуславливают развитие у больных СД агрессивной быстропрогрессирующей формы атеросклероза. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) у пациентов СД развивается в 2-4 раза чаще, а острый инфаркт миокарда наблюдается в 6–10 раз чаще, чем в общей популяции больных. Несмотря на предложенные алгоритмы диагностики ИБС у пациентов СД, до сих пор остаются открытыми вопросы ранней доклинической диагностики коронарного атеросклероза, дискуссионными являются вопросы практической и

прогностической значимости скрининга «немой» (безболевой) ишемии миокарда.

По данным отечественных эпидемиологических исследований СД занимает четвертое место в причинах развития хронической сердечной недостаточности (ХСН). Однако прогнозирование ХСН при сахарном диабете 2-го типа (СД2) является непростой задачей, особенно на ранних стадиях развития диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ). Большое значение приобретает изучение наиболее чувствительных предикторов электрической нестабильности миокарда при ДДЛЖ у коморбидных пациентов СД2 в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) и ишемической болезнью сердца.

Все вышеизложенное определяет несомненную актуальность диссертационного исследования Денисовой Аллы Геннадьевны.

Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Впервые разработан способ прогнозирования атеросклероза коронарных артерий у больных сахарным диабетом 2-го типа для оценки риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, формирования оптимальной лечебной тактики и эффективной профилактики сердечной недостаточности при сопутствующих артериальной гипертензии и стабильной стенокардии напряжения (Патент на изобретение № 2013142037/14 от 10.11.2014).

Автором получены новые научные данные, свидетельствующие о персонафицирующей роли гомоцистеина и полиморфизма генов ферментов фолатного обмена в патогенезе диастолической дисфункции левого желудочка у больных сахарным диабетом 2-го типа при сопутствующей артериальной гипертензии и стенокардии напряжения.

Впервые у больных сахарным диабетом 2-го типа изучены показатели неоднородности электрофизиологических свойств миокарда с применением

сигнал-усредненной ЭКГ, анализом реполяризации желудочков и вегетативного обеспечения сердечного ритма.

Впервые разработаны программы определения риска хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2-го типа при сохраненной фракции выброса левого желудочка (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2017614751 от 02.05.2017) и оценки риска электрической нестабильности миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа при диастолической сердечной недостаточности (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2017614730 от 02.05.2017).

Впервые обоснована целесообразность применения селективного блокатора ангиотензина II олмесартана в коррекции эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда, показателей электрического ремоделирования миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа при сопутствующей артериальной гипертензии и стабильной стенокардии напряжения.

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

Достоверность научных положений подтверждается наличием четкого дизайна исследования с тщательным выделением достаточных по объему сопоставимых групп для достижения поставленной цели и решения сформулированных задач. Автором использованы современные клинико-инструментальные и лабораторные методы исследования. Статистическая обработка данных проведена корректно с помощью современного пакета программ, применимых к медико-биологическим исследованиям.

Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Выделены клиничко-функциональные, гемодинамические и метаболические маркеры риска прогрессирования атеросклеротических

поражений сосудов у больных сахарным диабетом 2-го типа, что позволило разработать способ прогнозирования риска атеросклероза коронарных артерий.

Обоснованы высокочувствительные критерии определения риска хронической сердечной недостаточности при сохраненной фракции выброса левого желудочка, а так же оценки риска электрической нестабильности миокарда при диастолической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2-го типа, которые персонифицируют неинвазивную диагностику кардиоваскулярных осложнений при нарушении углеводного обмена. Созданные на их основе программы для ЭВМ могут быть использованы в практической работе врачами кардиологами, общей практики, терапевтами, эндокринологами.

Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на 304 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 4 глав собственных данных, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, библиографии, состоящей из 391 источника (157 отечественных, 234 иностранных). Работа иллюстрирована 66 таблицами, 46 рисунками.

Во введении диссертант обосновывает актуальность проблемы, из сущности которой вытекают цель и задачи диссертационного исследования, излагает научную новизну, практическую и теоретическую значимость работы, а также определяет основные положения, выносимые на защиту. Представлены данные по апробации результатов исследования и внедрению их в клиническую практику и учебный процесс.

Обзор литературы читается легко и с интересом. Проведен анализ данных 391 литературных публикаций по изучаемой проблеме с учетом современных отечественных и зарубежных авторов. А.Г. Денисова хорошо владеет сущностью проблемы, четко представляет пути ее решения в рамках

избранного направления. Содержание данной главы показывает, что диссертант последовательно выдерживает главный принцип научной работы, основательно излагая результаты и гипотезы, содержащиеся у различных исследователей, выделяет спорные вопросы по изучаемой проблеме, которые и предопределили необходимость выполнения данного исследования.

Во второй главе – «Материал и методы исследования» – представлена клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, изложен дизайн диссертационной работы. Подробно описаны методики, используемые в работе – современные высокоинформативные инструментальные методы исследования структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы (суточное мониторирование артериального давления и ЭКГ, велоэргометрия, исследование variability и турбулентности сердечного ритма, эхокардиография, ультразвуковая доплерография сосудов, сигнал-усредненная ЭКГ), методики изучения уровня гомоцистеина сыворотки крови, полиморфизма генов фолатного цикла, липидного и углеводного обменов. Несомненным достоинством работы является длительный – до 9 мес. – срок наблюдения за больными, позволяющий в динамике оценить особенности механизмов структурно-функционального ремоделирования сосудов и структурно-геометрического ремоделирования миокарда, процессов электрофизиологического ремоделирования сердца у разных групп пациентов и эффективность проводимого лечения. Четко определен выбор методов статистической обработки полученного цифрового материала. В целом методология научного поиска и методы исследования современны и адекватны поставленным цели и задачам.

В главе 3 данной работы диссертант прослеживает патогенетический круг событий, развивающихся при нарушениях вазомоторной функции эндотелия у больных СД2 при сопутствующей АГ и ИБС, проводит сравнительный анализ с больными артериальной гипертензией и ИБС без нарушения углеводного обмена. Текст иллюстрирован очень информативными рисунками по анализу структуры комплекса интима-медиа,

что, несомненно, способствует адекватному восприятию изложенного материала. Установлена высокая частота регистрации нарушений вазомоторной дисфункции в группе пациентов АГ+ИБС+СД2 (100%), а так же наиболее тяжелых вариантов в виде отсутствия прироста диаметра плечевой артерии и патологической вазоконстрикции (46,8%) по сравнению с группой больных АГ+ИБС без СД (45,7%, 13,1%, соответственно). Автор убедительно доказывает патогенетическую роль нарушения функционального состояния эндотелия в развитии и прогрессировании безболевой ишемии миокарда, что позволяет дополнить патогенетические механизмы безболевой ишемии миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа и объяснить развитие ранних и тяжелых осложнений ИБС при отсутствии выраженных облитерирующих поражений коронарных сосудов, уже на ранних этапах роста атеросклеротической бляшки при СД2. Убедительно продемонстрирована роль гомоцистеина как важнейшего модифицируемого фактора сосудистого риска при нарушении углеводного обмена. Выделенные в работе клинико-функциональные, гемодинамические и метаболические маркеры риска прогрессирования атеросклеротических поражений сосудов у больных сахарным диабетом 2-го типа позволили обосновать способ прогнозирования атеросклероза коронарных артерий у больных сахарным диабетом 2-го типа (патент на изобретение № 2532521), имеющий существенное прикладное значение для практических врачей. Достоинством данного способа является его безопасность, неинвазивность, низкая финансовая затратность.

Глава 4 посвящена анализу структурно-геометрического ремоделирования миокарда и диастолической функции левого желудочка в сравниваемых группах. Особенностью ремоделирования сердца у больных с нарушением углеводного обмена является формирование дезадаптивных форм структурно-геометрической модели сердца, что сопровождается более ранним развитием сердечной недостаточности. Наибольший интерес вызывает анализ наиболее раннего предиктора диабетической кардиомиопатии —

диастолической дисфункции левого желудочка. Автор не только убедительно показывает различие в регистрации, так и тяжести диастолических нарушений с достоверным преобладанием у больных с сахарным диабетом, но и пытается выделить наиболее важные доклинические маркеры данного состояния, проводя многофакторный корреляционный анализ у коморбидных пациентов с АГ+ИБС+СД2. В работе доказана патогенетическая роль не только дезадаптивного характера ремоделирования левого желудочка, нарастающих проявлений коронарной недостаточности, но и тяжести сосудодвигательной функции эндотелия артерий в прогрессировании диастолических расстройств у пациентов с нарушением углеводного обмена. Впервые проведен комплексный анализ уровня гомоцистеина в крови и молекулярно-генетический анализ полиморфизма генов цикла гомоцистеина, что позволило идентифицировать генетические маркеры, ассоциированные с высоким риском развития и тяжестью течения диастолических расстройств левого желудочка у больных сахарным диабетом 2-го типа с сопутствующими артериальной гипертензией и стабильной стенокардией напряжения, послужило основой для разработки программы определения риска хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2-го типа при сохраненной фракции выброса левого желудочка.

В пятой главе, изучая параметры электрической нестабильности сердца, автор доказывает, что процессы электрофизиологического ремоделирования у больных с нарушением углеводного обмена происходят параллельно с процессами структурно-геометрического ремоделирования сердца. Предложенная математическая модель оценки риска электрической нестабильности миокарда основана на выделении наиболее чувствительных предикторов тахикардических событий при диастолических расстройствах у пациентов с СД2.

Глава 6 посвящена оптимизации терапии АГ и ИБС у больных СД2. Представленные данные проведенного исследования позволяют утверждать, что присоединение селективного антагониста ангиотензиновых рецепторов (олмесартана) к основной терапии, помимо высокой гипотензивной

активности, оказывает положительное влияние на вазодилатационную функцию эндотелия, что обеспечивает дополнительное антиишемическое действие. Улучшение диастолической функции ЛЖ обусловлено не только гемодинамическими эффектами, но и снижением гипертрофии и структурной дезорганизации кардиомиоцитов, степени фиброза миокарда на фоне улучшения метаболических параметров, что обосновывает использование данного препарата в схеме лечения больных артериальной гипертензией и стабильной стенокардией напряжения при сопутствующем сахарном диабете типа 2.

Последняя глава – заключение – написано в виде обсуждения полученных в ходе исследования результатов; автор подводит итог установленным им фактам и анализирует полученные результаты, сопоставляя их с данными литературы. Анализируются известные и спорные стороны изучаемой проблемы, а также обосновываются и конкретизируются основные положения диссертации.

Выводы (в количестве 9) сформулированы четко и логично вытекают из представленных результатов. Практические рекомендации могут быть использованы в работе врачей кардиологов, общей практики, терапевтов, эндокринологов.

Список литературы составлен по ГОСТу.

По теме диссертации опубликовано 102 печатные работы, из них 63 в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации для публикации результатов докторской диссертации (из них 20 статей), 6 статей в зарубежных изданиях, 2 монографии, получены 1 патент и 2 свидетельства на компьютерные программы.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

В ходе знакомства с диссертацией возникли следующие вопросы, имеющие, в основном, уточняющий и дискуссионный характер.

1. Каковы основные патогенетические механизмы нарушений диастолической функции левого желудочка у коморбидных пациентов с СД+АГ+ИБС, что нового добавила ваша работа?
2. Известно, что патогенетические механизмы артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2-го типа сложны, каким образом, в соответствии с этим проводилась рандомизация пациентов в группах с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа?

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям и выводам диссертации.

Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»

Таким образом, диссертационная работа Денисовой Аллы Геннадьевны «Кардиоваскулярные нарушения при сахарном диабете 2-го типа: клинико-инструментальные аспекты прогнозирования и оптимизации терапии», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – Кардиология, является завершенной научной квалификационной работой, в которой решена важная проблема по разработке новых подходов своевременной персонализированной диагностики и профилактики кардиоваскулярных осложнений при сахарном диабете 2-го типа посредством раннего и достоверного определения возможных рисков патологических изменений коронарных сосудов и миокарда, что имеет существенное значение для кардиологии.

По актуальности, научной новизне практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Денисовой Аллы Геннадьевны «Кардиоваскулярные нарушения при сахарном диабете

2-го типа: клинико-инструментальные аспекты прогнозирования и оптимизации терапии», соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в ред. Постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.05 – Кардиология.

Официальный оппонент

Директор Научно-исследовательского
института кардиологии федерального
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Саратовский государственный
медицинский университет
им. В.И. Разумовского»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук,
профессор

 Довгалеvский Павел Яковлевич

Научно-исследовательский институт кардиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 410012, Российская Федерация, город Саратов, ул. Б. Казачья, д.112, телефон (8-8452) 27-33-70, e-mail: meduniv@sgmu.ru

Подпись профессора П.Я. Довгалеvского заверяю:







С отзовом ознакомлена
04.10.2017г. 