

ОТЗЫВ

официального оппонента, профессора кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, заслуженного деятеля науки Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Сидоренко Бориса Алексеевича 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

№	9
Листов	103
Вч. №	04
№	10
гг.	2017
Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации	
Тел./факс: 8 (846) 333-29-76	

Несмотря на научный прогресс в изучении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), широкий арсенал современных лекарственных средств и внедрение высокотехнологической помощи, эффективность лечения больных артериальной гипертензией и стабильной стенокардией напряжения при сахарном диабете 2-го типа (СД 2) остается низкой, а показатели сердечно-сосудистой смертности продолжают быть одними из самых высоких в популяции. Имеются все основания рассматривать СД2 как своеобразное сердечно-сосудистое заболевание.

Данные крупномасштабных международных исследований последних лет в области диабета акцентируют внимание на важности многофакторного управления всеми факторами риска в целях профилактики и коррекции сердечно-сосудистых осложнений данного заболевания. С учетом этого, рассматривая СД2 в первую очередь как нарушение углеводного метаболизма, следует помнить, что еще и комплексные изменения жирового обмена, повреждение сосудистой стенки на фоне оксидативного стресса с

развитием эндотелиальной дисфункции, нарушение метаболизма кардиомиоцитов с ранним формированием диастолической дисфункции левого желудочка, а так же дизрегуляция автономной кардиальной нервной системы и определяют крайне высокую предрасположенность к коронарному атеросклерозу с развитием тяжелых в прогностическом плане осложнений.

Это делает актуальными исследования, направленные на уточнение взаимоотношений между СД и ССЗ путем раскрытия дополнительных патогенетических звеньев формирования и прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений у больных СД2, а так же разработку новых подходов своевременной персонализированной профилактики данных осложнений посредством раннего и достоверного определения возможных рисков патологических изменений коронарных сосудов и миокарда.

Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Разработан способ прогнозирования атеросклероза коронарных артерий у больных сахарным диабетом 2-го типа для оценки риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на основе клинико-функциональных, гемодинамических, метаболических механизмов развития структурно-геометрического ремоделирования сосудов (Патент на изобретение № 2013142037/14 от 10.11.2014).

Впервые проведен комплексный сравнительный анализ уровня гомоцистеина сыворотки крови и молекулярно-генетического полиморфизма генов фолатного обмена у больных СД2 при различных вариантах тяжести диастолической дисфункции левого желудочка. Доказано, что гипергомоцистеинемия наряду с полиморфизмом ТТ гена МТНFR С677Т и полиморфизмом СС гена МТНFR А1298С ассоциированы с высоким риском и тяжестью течения диастолической дисфункции левого желудочка у больных СД 2 с сопутствующими артериальной гипертензией и стабильной стенокардией напряжения.

Обоснована необходимость многофакторного подхода в стратификации маркеров риска электрической нестабильности миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа: поздние потенциалы желудочков и дисперсия интервала QT, турбулентность и вариабельность ритма сердца. Выявлено, что по мере изменений морфометрических показателей левого желудочка и степени тяжести нарушений его диастолической функции выше частота регистрации маркеров электрической нестабильности миокарда.

Весомость и новизна результатов исследования убедительно подтверждена патентом на изобретение и двумя свидетельствами о государственной регистрации программ для ЭВМ.

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

Базируется на достаточном объеме исследований с использованием адекватных методологических подходов, обеспечивших представительность и достоверность данных. В работе использованы современные высокоинформативные инструментально-лабораторные методы исследования, позволяющие оценить структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных СД 2. Современные методы статистической обработки полученного материала дают возможность считать полученные данные сопоставимыми, а результаты – достоверными.

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

Диссертационное исследование имеет несомненную научно-практическую ценность. Полученные результаты обосновывают необходимость комплексного обследования больных СД 2 с использованием ультразвуковых доплеровских методик оценки эндотелиальной дисфункции артерий и диастолической дисфункции левого желудочка, подтвержденными лабораторно-генетическими исследованиями уровня гомоцистеина и

полиморфизма генов ферментов фолатного цикла, в сочетании с методиками оценки вариабельности и турбулентности сердечного ритма, анализа интервала QT, поздних потенциалов желудочков для объективизации структурно-функционального, электрофизиологического ремоделирования сердца и стратификации групп повышенного риска развития осложнений.

Предложенные автором математические модели 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, реализованные в виде программ ЭВМ, персонифицируют неинвазивную диагностику кардиоваскулярных осложнений при нарушении углеводного обмена.

Этой же цели служит и созданный способ прогнозирования риска атеросклероза коронарных артерий, который может быть использован в практической работе врачей кардиологов, эндокринологов, врачей общей практики, терапевтов с целью коррекции терапии, профилактики хронической сердечной недостаточности у больных СД 2.

Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу и включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, библиографический указатель, включающий 157 отечественных и 234 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 66 таблицами, 46 рисунками.

Во введении автором приводятся сведения, подтверждающие актуальность проблемы, дается характеристика целей и задач, научной новизны и практической значимости работы, сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

Первая глава представляет собой литературный обзор, отражающий сведения о механизмах формирования кардиоваскулярных нарушений у больных сахарным диабетом 2-го типа. Сложность патогенетических механизмов структурно-функционального ремоделирования сосудов и сердца, электрофизиологического ремоделирования миокарда при СД, особенно в сочетании с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, определяет поиск наиболее специфических маркеров, позволяющих использовать их в ранней диагностике, так и для определения патогенетических подходов в лечении.

В главе «Материалы и методы» подробно описаны исследуемые пациенты, критерии включения/исключения, проводимые клинические, биохимические и инструментальные обследования, применяемые методы статистической обработки полученных данных. В соответствии с целью и задачами в диссертационное исследование включено 228 пациентов. Следует подчеркнуть, что методологическое решение научного исследования строго выверено и чётко подчинено достижению цели и решению именно тех задач, которые были поставлены автором.

В главе III данной работы представлены результаты исследования вазомоторной функции эндотелия у больных артериальной гипертензией и стабильной стенокардией напряжения при наличии либо отсутствии СД 2, а также изучение структуры комплекса интима-медиа, цереброваскулярного резерва при выполнении метаболической пробы. Диссертант представил убедительные доказательства влияния гипергомоцистеинемии на процессы структурно-геометрического ремоделирования сосудистой стенки. Резюмируя клинические, инструментальные и лабораторные аспекты анализа структурно-геометрического ремоделирования сосудов, автор выделил клинически значимые маркеры и предложил способ оценки риска атеросклероза коронарных сосудов при сахарном диабете (патент на изобретение РФ № 2532521), позволяющий без использования инвазивных методик диагностировать скрытые (атипичные) формы ишемической болезни

сердца, прогнозировать неблагоприятные сосудистые события, решать экспертные вопросы. Чувствительность предложенной шкалы – 89%, специфичность – 84%. В ходе изложения материала данной главы автор оперирует конкретными клиническими примерами.

В главе IV проведен сравнительный анализ структурно-геометрического ремоделирования миокарда, в ходе которого продемонстрировано достоверное преобладание гипертрофии миокарда левого желудочка и гипертрофических типов ремоделирования левого желудочка по данным эхокардиографии в группах больных сахарным диабетом. Автор, рассматривая причинно-следственные взаимосвязи дезадаптивного ремоделирования левого желудочка, указывает на роль нарушенного циркадного ритма артериального давления под действием инсулинорезистентности, рассматривает важные клинические корреляции с длительностью артериальной гипертензии, сахарного диабета, уровнем артериального давления, гликированного гемоглобина. Раскрывая патогенетические механизмы диастолической дисфункции левого желудочка у коморбидных пациентов, автор доказывает необходимость комплексного анализа результатов тканевой доплерографии, уровня гомоцистеина сыворотки крови и генетических полиморфизмов ферментов, ассоциированных с обменом гомоцистеина. В этой главе представлена математическая модель для прогнозирования хронической сердечной недостаточности при сохраненной фракции выброса у больных СД 2.

В V главе автор изучает процессы электрофизиологического ремоделирования миокарда у больных с нарушением углеводного обмена. Установленные корреляционные взаимосвязи маркеров прогрессирования вазомоторной дисфункции артерий, диастолической дисфункции левого желудочка с параметрами электрического ремоделирования миокарда позволяют рекомендовать комплексный подход с использованием методик сигнал-усредненной ЭКГ, вариабельности и турбулентности сердечного ритма, продолжительности интервала QT с целью оценки предикторов

неблагоприятных тахикардических событий при диастолических расстройствах у пациентов с СД2.

Помимо диагностического аспекта, предусматривающего раннюю оценку состояния сердечно-сосудистой системы, заслугой автора следует признать выбор тактики лечения и вторичной профилактики кардиоваскулярных осложнений у больных сахарным диабетом 2-го типа, которому посвящена шестая глава диссертационной работы. Показано преимущество олмесартана в улучшении диастолических свойств миокарда левого желудочка, коррекции вазомоторной дисфункции эндотелия артерий, параметров электрической нестабильности у пациентов сахарным диабетом 2-го типа при сопутствующих артериальной гипертензии и стабильной стенокардии. Автор делает заключение о независимом от снижения артериального давления позитивном влиянии олмесартана на свойства сосудистой стенки, диастолическую функцию левого желудочка, показатели структуры ишемии миокарда.

Обсуждение результатов исследования отличается системным подходом, включающим сопоставление поставленной цели и задач диссертации с полученными результатами и данными современных отечественных и зарубежных публикаций по изучаемой тематике, аргументацию собственных заключений.

Выводы логично вытекают из результатов проведенных исследований.

Практические рекомендации могут быть внедрены в клиническую практику врачей кардиологов, общей практики, терапевтов, эндокринологов.

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.

Автореферат отражает основные положения диссертации.

Как несомненное достоинство работы следует отметить грамотность изложения материала, отсутствие грамматических и стилистических погрешностей.

Принципиальных замечаний по работе нет.

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

1. Почему для контроля артериального давления и изучения плейотропных эффектов использованы блокаторы рецепторов ангиотензина II - лозартан и олмесартан?
2. По данным Вашей работы у пациентов с нарушением углеводного обмена преобладали варианты дезадаптивного ремоделирования миокарда левого желудочка. Охарактеризуйте данные варианты, чем они обусловлены у больных сахарным диабетом 2-го типа?

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

профессор кафедры терапии,
кардиологии и функциональной
диагностики с курсом нефрологии
федерального государственного
бюджетного учреждения дополнительного
профессионального образования
«Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента
Российской Федерации,
Заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук,
профессор

Сидоренко Борис Алексеевич

Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, 121359, Российская Федерация, город Москва, ул. Маршала Тимошенко, д.19, стр.1 А; телефон +7(499) 149-58-27; e-mail: info@cgma.su

Подпись профессора Б.А. Сидоренко заверяю

*кочальник отдела кадров
Кешаки*



Д.Б. Борисова

*с отзывом о законченности
04.10.2017г.*