

ОТЗЫВ

официального оппонента

Михина Вадима Петровича, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой внутренних болезней № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Овсянниковой Веры Викторовны «Коррекция структурного ремоделирования миокарда и сосудов у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа», представленной в диссертационный совет Д 208.009.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни

1. Актуальность темы

Согласно официальным данным Министерства здравоохранения Российской Федерации лидирующими причинами ранней смерти как в мире, так и в России в 2018 году продолжают оставаться сердечно-сосудистые заболевания. Распространенность артериальной гипертензии среди взрослого населения в мире составляет от 30 % до 45 %, в России – 44%, и встречается чаще всего у лиц пожилого возраста старше 60 лет (Бойцов С.А., 2014). По данным Всемирной организации здравоохранения, именно артериальная гипертензия как фактор риска, является ведущей причиной смерти от болезней системы кровообращения, включая нарушения мозгового кровообращения, острую коронарную патологию, нарушения ритма, хроническую сердечную недостаточность. Поэтому профилактика развития ассоциированных заболеваний при артериальной гипертензии, повышение эффективности лечения гипертензии является ведущим направлением для снижения инвалидизации и смертности от болезней системы кровообращения.

Не менее актуальную проблему для мирового здравоохранения представляет сахарный диабет, распространенность которого удваивается каждые 10-15 лет, и по прогнозам в 2030 г. этим заболеванием будет страдать каждый 15-20-й житель планеты, т.е. количество болеющих возрастет более чем до 400 млн. человек. В последние годы особый интерес возрастает к изучению проблемы взаимного отягощения артериальной гипертензии и сахарного диабета, т.к. частота встречаемости артериальной гипертензии при сахарном диабете в 2 раза выше, чем при отсутствии сахарного диабета. Одним из механизмов негативного влияния сахарного диабета на течение артериальной гипертензии является воздействие гипергликемии на структуру стенки артерии, нарушающих ее эластичность и функциональную активность сосудистого эндотелия (Медведев Д.А., 2017), что ускоряет развитие поражения органов-мишеней, усугубляет тяжесть формирующихся ассоциированных заболеваний и снижает эффективность вазодилатирующих средств.

Одним из наиболее ранних и прогностически значимых параметров, характеризующих поражение сердечной мышцы является нарушение диастолической функции левого желудочка у такой категории больных (Вдовенко Д.В., 2019).

Особую негативную роль в поражении миокарда и сосудистого компонента у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом играет активация свободнорадикальных процессов, которая в сочетании с митохондриальными нарушениями энергетического обмена (Гузенко Э.Г., 2015) значительно ускоряет развитие поражение сердечно-сосудистой системы, увеличивая опасность фатальных осложнений.

Поэтому применение препаратов, обладающих антиоксидантной активностью и способных улучшить митохондриальные процессы энергетического обмена представляется весьма оправданным. В этой связи диссертационная работа Овсянниковой Веры Викторовны, посвященная оценке эффективности цитопротектора мексидол у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом с целью коррекции диастолической дисфункции миокарда левого желудочка, жесткости сосудистой стенки, повышения эффективности гипотензивной терапии представляется актуальной и востребованной.

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

Диссертационное исследование Овсянниковой В.В. выполнено на достаточном объеме клинического материала – в исследование было включено 198 пациентов, страдающих артериальной гипертензией и находившихся на стационарном, а затем амбулаторном лечении. В соответствии с протоколом, одобренным локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, в исследование были включены 3 рандомизированные группы: больные артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом второго типа на фоне хронической ишемической болезни сердца, одна группа больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической ишемической болезни сердца без сахарного диабета. Все включенные в исследование больные соответствовали критериям включения и исключения, получали традиционную гипотензивную терапию - периндоприла аргинин 5-10 мг/сут, блокаторы кальциевых каналов – лерканидипина гидрохлорид 10-20 мг/сут, статины, дезагреганты. В первой и третьей группах лечение было дополнено цитопротективным препаратом мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат) по 125 мг 3 раза в день в течение 2-х месяцев. Пациентам с сахарным диабетом 2 типа коррекция уровня гликемии проводилась двумя препаратами: метформина гидрохлорид 1000 – 1500 мг/сут и гликлазид 30 - 60 мг/сут.

Включенным в исследование пациентам было проведено детальное клиническое, лабораторное и функциональное обследование с использованием современных, информативных методов, полностью соответствующих цели и задачам работы. В частности, исходно, при включении в исследование, через 1 и 2 месяца наблюдения выполнялось, наряду с традиционными клинико-лабораторными тестами, суточное мониторирование артериального давления, доплерэхокардиография с оценкой параметров центральной и внутрисердечной гемодинамики, морфометрических параметров миокарда, регистрация скорости распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном участке и расчет параметров жесткости сосудистой стенки, включая индекс аугментации и сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, а также коронарография для определения степени стенозирования коронарных артерий.

Полученные результаты были подвергнуты детальному статистическому анализу, с использованием современных информативных методов, включающих оценку показателей достоверности, корреляционный анализ, расчет и представление уравнений линейной регрессии.

Приведенные в диссертации данные о специфичности изменений параметров жесткости сосудистой стенки, показателей внутрисердечной гемодинамики, снижении эффективности гипотензивной терапии у больных артериальной гипертонией в сочетании с сахарным диабетом и их отличием от больных гипертонией без коморбидной патологии, а также данные о позитивном влиянии мексидола в составе комплексной терапии на параметры эластичности сосудистой стенки, внутрисердечной гемодинамики, способности препарата повышать эффективность гипотензивной терапии представляются убедительными. Выводы полностью соответствуют цели и поставленным задачам исследования, обоснованы и логично вытекают из результатов работы. Практические рекомендации также конкретны и логично следуют из полученных результатов.

3. Достоверность основных положений, результатов и выводов, научная новизна диссертации

Достоверность и обоснованность каждого научного положения, вынесенного на защиту, выводов, сформулированных в диссертационной работе В.В. Овсянниковой не вызывает сомнений и подтверждается, прежде всего, продуманным дизайном и методологией исследования, достаточным объемом и репрезентативностью представленной выборки, использованием современных информативных методов обследования пациентов, включающих оценку параметров жесткости сосудистой стенки, суточное мониторирование артериального давления, эхокардиографическую оценку морфо-функциональных параметров левого желудочка, коронарографию. Высокая степень достоверности результатов проведенных исследований обеспечена детальным качественным и количественным анализом обширного первичного материала, последовательностью исследовательских процедур, применением современных методов математической и статистической обработки полученных данных. Полученные выводы и практические рекомендации доказаны и обоснованы,

отражают содержание диссертационной работы, полностью соответствуют поставленным задачам.

Автором впервые разработаны и представлены количественные критерии, базирующиеся на данных эхокардиографического исследования и показателях жесткости сосудистой стенки, оцененных при регистрации параметров распространения пульсовой волны, которые позволяют определить необходимость назначения в составе комплексной терапии у больных артериальной гипертонией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и хронической ишемической болезнью сердца цитопротективного препарата мексидол с целью повышения эффективности гипотензивной терапии и вторичной профилактики поражения сосудистой стенки и миокарда у такой категории больных. В частности, установлено, что при следующих эхокардиографических параметрах - $DTe > 260$ мс, $IVRT > 137$ мс и снижение $E/A < 0,6$, скоростных характеристиках пульсовой волны, отражающих эластичность сосудистой стенки - $СПВ > 10$ м/с, $CAVI > 9,0$ м/с, $R-AI > 29,0$ %, затрудняется достижение целевых показателей артериального давления у данной группы пациентов. В.В. Овсянниковой убедительно доказано, что преодоление резистентности артериальной гипертензии и достижение целевых показателей артериального давления у таких больных может быть достигнуто путем включения в комплексную гипотензивную терапию цитопротектора мексидол.

В диссертации впервые показано наличие тесной взаимосвязи отдельных параметров внутрисердечной гемодинамика и параметров жесткости сосудистой стенки с величиной систолического артериального давления и степенью достижения его целевого уровня.

Впервые описаны особенности позитивного влияния мексидола в составе комплексной терапии на параметры эластичности сосудистой стенки, показатели трансмитрального потока и время изоволюмической релаксации левого желудочка. Доказана способность препарата ускорять достижение целевого артериального давления и повышать эффективность ингибиторов АПФ и антагонистов кальция у больных артериальной гипертонией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа.

Автором впервые доказано, что раннее выявление диастолической дисфункции левого желудочка и своевременное назначение мексидола у пациентов

с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа может рассматриваться в качестве способа улучшения прогноза у такой категории больных, что безусловно уменьшит вероятность фатальных осложнений у больных с указанной коморбидной патологией.

Полученные автором вышеизложенные результаты заключают в себе несомненную новизну, представляются важными для дальнейшего совершенствования подходов к лечению и ранней вторичной профилактике ремоделирования миокарда и сосудов у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа.

4. Значимость для науки и практики полученных результатов

Практическая значимость выполненного исследования для вклада в науку заключается в развитии теоретических подходов к совершенствованию коррекции и ранней профилактики ремоделирования миокарда и жесткости сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа.

Автором предложено считать эхокардиографические показатели: $DTe > 260$ мс, $IVRT > 137$ мс и снижение $E/A < 0,6$ и повышение жесткости сосудистой стенки каротидно - феморального участка: $СПВ > 10$ м/с, $CAVI > 9,0$ м/с, $R-AI > 29,0$ % критериями, определяющие развитие неконтролируемого течения АГ, обусловленного возрастанием жесткости сосудистой стенки и усугублением диастолической дисфункции левого желудочка.

Впервые доказана и детально обоснована целесообразность применения в составе комплексной терапии таких больных цитопротектора мексидол, что сопровождается улучшением диастолической функции левого желудочка, повышением эластичности сосудистой стенки и свидетельствует о некотором уменьшении поражения органов-мишеней и снижении риска фатальных осложнений.

Важным элементом практической значимости работы является разработка диагностических критериев назначения мексидола у больных артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета 2 типа с целью повышения эффективности ингибиторов АПФ и антагонистов кальция как гипотензивных препаратов, снижения и стабилизации артериального давления, достижения его целевых значений.

Полученные в результате исследования данные об особенностях течения заболевания, состояния сосудистой стенки и морфо-функциональных показателей левого желудочка позволили сформулировать аргументированные практические рекомендации по использованию мексидола у больных артериальной гипертонией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и хронической ишемической болезнью сердца.

Практические рекомендации по результатам исследования внедрены в клиническую практику и используются в лечении пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа на базе эндокринологического отделения Бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница № 1», кардиологических отделений Бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Городская клиническая больница № 10» и Государственного учреждения здравоохранения Липецкой области «Липецкая областная клиническая больница № 1».

Внедрение результатов исследования позволило повысить эффективность лечебно-диагностических мероприятий по предупреждению риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе и фатальных, у больных артериальной гипертонией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и хронической ишемической болезни сердца.

5. Рекомендации по использованию результатов и выводов

диссертационной работы

Полученные в ходе диссертационного исследования В.В. Овсянниковой результаты, могут быть внедрены в работу лечебно-профилактических учреждений, медико-санитарных частей, где в условиях стационара или при амбулаторном наблюдением проводится лечение пациентов, страдающих артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа на фоне хронической ИБС, что позволит в более ранние сроки выявить структурно-функциональные изменения миокарда и сосудов, а также повысить эффективность лечебно-профилактических мероприятий, направленных на нормализацию и стабилизацию артериального давления на целевом уровне, достигнуть снижения риска развития сердечно-сосудистых фатальных и нефатальных осложнений.

Результаты работы могут быть внедрены в образовательный процесс в качестве учебного материала на лекциях, практических занятиях со студентами, ординаторами и слушателями факультетов последипломного образования медицинских вузов.

6. Личный вклад автора

Автором самостоятельно определено направление исследования, осуществлен поиск и анализ литературы по теме диссертации, разработан дизайн работы, выполнены набор пациентов и основные методы исследования, разработаны схемы лечения, произведен статистический анализ результатов, сформулированы аргументированные выводы и четкие практические рекомендации. В материалах публикаций по теме диссертации, в том числе изданиях, рекомендованных ВАК, личный вклад автора составил 85-90 %.

7. Общая характеристика работы, оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению

Во введении обоснована актуальность работы, определены цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость, представлены основные положения, выносимые на защиту, приведены сведения об апробации и внедрении результатов работы в практическое здравоохранение.

Первая глава содержит детальный анализ данных отечественных и зарубежных источников литературы, посвященных изучению концепции структурного ремоделирования миокарда и сосудов при артериальной гипертензии в сочетании с сахарным диабетом 2 типа, вопросам применения цитопротекторов и, в частности, мексидола.

Во второй главе диссертации автор представляет материалы и методы исследования. Глава написана на 12 страницах, иллюстрирована 2 рисунками, изложена обстоятельно и детально. В ней подробно и последовательно описаны дизайн исследования, все использованные лабораторные, инструментальные методы исследования, в частности, рассмотрены основные методы диагностики и лечения больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа.

В третьей главе подробно изложены результаты собственных исследований. Глава состоит из 4 частей и написана на 18 страницах, иллюстрирована 8

рисунками и содержит в себе 16 таблиц. В главе представлены данные по результатам клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования, показан анализ связей структурно - функционального состояния миокарда и жесткости сосудов с уровнем артериального давления у пациентов артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа, представлен многофакторный анализ связей показателей диастолической дисфункции миокарда и жесткости сосудистой стенки с уровнем артериального давления, описано влияние мексидола на показатели эхокардиографии, жесткости сосудистой стенки и уровень артериального давления у больных указанной коморбидной патологией.

В четвертой главе представлено обсуждение полученных результатов, их трактовка с учетом имеющихся на сегодняшний день отечественных и зарубежных публикаций по изучаемой проблеме. Предложенный и разработанный автором способ улучшения результатов лечения больных, страдающих артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета 2 типа, с применением цитопротектора мексидола, позволяющий корректировать структурно-функциональное ремоделирование миокарда и сосудистого русла, представляет собой перспективное направление профилактики сердечно-сосудистых осложнений у данной категории больных.

В работе аргументировано сформулированы диагностические критерии назначения мексидола у больных артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета 2 типа в сочетании с хронической ИБС с целью оптимального снижения и стабилизации артериального давления на целевом уровне.

В заключении автор проводит оценку и обсуждение полученных результатов, обращаясь к данным современных литературных источников.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов, полностью соответствуют цели и задачам исследования. Диссертационное исследование Овсянниковой В.В. следует признать завершенным. Замечаний по оформлению нет.

8. Полнота изложения основных результатов исследования в научной печати и соответствие содержания автореферата основным идеям и выводам диссертации

Результаты диссертационного исследования В.В. Овсянниковой полностью отражены в 12 опубликованных печатных работах, из которых 6 - в изданиях, определенных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации, в том числе, 2 – в журналах, индексируемых в базе данных Scopus.

Автореферат полностью отражает основные положения и соответствует содержанию диссертации. Из пожеланий можно отметить необходимость более четкого формулирования критериев отбора пациентов для исследования, особенно тех, которые касаются группы с применением мексидола. К некоторым спорным вопросам можно отнести применение индекса Соколова-Лайона.

Материалы диссертации докладывались и обсуждались на всероссийских и межрегиональных научных конференциях.

К диссертационной работе имеются отдельные замечания.

1. К сожалению, несмотря на наличие в работе результатов оценки структурно-функционального состояния миокарда и сосудистой стенки, в диссертации не рассматривались особенности фармакотерапии у включенных в исследование больных.
2. Представляется целесообразным у включенных в исследование больных учитывать изменения лабораторных показателей, определяющих состояние углеводного обмена и липидного спектра при приеме цитопротекторного препарата мексидол для дальнейшего изучения влияния его на метаболические процессы.
3. К сожалению, при анализе результатов исследования суточного мониторирования артериального давления в работе использовались лишь данные по изменению уровня артериального давления, но не рассматривались его суточный профиль и вариабельность, что, несомненно, украсило работу и позволило бы выявить дополнительные особенности течения гипертонии и эффективности мексидола у исследуемой категории пациентов.

В то же время, вышеуказанные замечания носят не принципиальный характер и не снижают научную и практическую значимость работы.

Вопросы к диссертанту.

1. Насколько полноценной была гипотензивная терапия у исследуемых больных до включения в исследование? Как часто у таких пациентов встречался целевой уровень артериального давления?

2. Был ли достигнут у включенных в исследование больных целевой уровень холестерина и его фракций в крови, существовала ли потребность в увеличении дозы статинов в период наблюдения?

9. Заключение

Диссертационная работа Овсянниковой Веры Викторовны, выполненная на тему «Коррекция структурного ремоделирования миокарда и сосудов у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа» представляет законченную самостоятельную научно-квалификационную работу, содержащую решение актуальной задачи современной терапии – повышение эффективности лечения и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и хронической ишемической болезнью сердца, путем применения препарата мексидол в соответствии с разработанными автором и внедренными в практическое здравоохранение диагностическими критериями назначения мексидола у этой категории больных с целью эффективного снижения и стабилизации артериального давления на целевом уровне, улучшения параметров эластичности сосудистой стенки и диастолической функции левого желудочка, что позволяет повысить качество фармакотерапии и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у этой категории больных.

Диссертационная работа Овсянниковой Веры Викторовны «Коррекция структурного ремоделирования миокарда и сосудов у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа» соответствует специальности 14.01.04 –

внутренние болезни, по своей актуальности, объему выполненного исследования, научной новизне и практической значимости полученных данных, эффективности реализации результатов полностью отвечает требованиям, предъявленным к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук и соответствует пп. 9 - 10 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Правительством РФ от 24.09.2013 № 842 (в ред. Постановлений Правительства РФ № 335 от 21.04.2016, № 748 от 02.08.2016, № 1168 ред. от 01.10.2018 г.), а ее автор, Овсянникова Вера Викторовна, заслуживает присуждения ей искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Заведующий кафедрой внутренних болезней № 2
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования «Курский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор

Михин
Вадим Петрович

Подпись доктора медицинских наук, профессора Михина Вадима Петровича
заверяю

Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России
доктор биологических наук, доцент



Медведева
Ольга Анатольевна

« 23 » мая

2019 г.

305041, Российская Федерация, Курск, ул. К. Маркса, д. 3
Тел/факс: +7(4712) 58-81-37
Сайт: <https://www.kurskmed.com>
Электронная почта: kurskmed@mail.ru