

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию **Дзюбан Анны Сергеевны** на тему **«Безболевая ишемия миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа: клинические проявления, лечение, качество жизни, прогноз»**, представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни

Актуальность темы исследования

Сахарный диабет (СД) 2-го типа является одним из наиболее частых заболеваний человечества второй половины жизни и своеобразным «бичом» внутренней медицины, поскольку его развитие на фоне или одновременно с уже существующими кардиальными заболеваниями, подразумевает появление новых клинических вариантов и особенностей течения такой сочетанной (коморбидной) патологии.

Одним из таких заболеваний, тесно ассоциированным с СД 2-го типа, является безболевая ишемия миокарда (БИМ). Несмотря на продолжительный период изучения патогенеза БИМ, многие механизмы его развития, прогрессирования и хронизации при СД 2-го типа остаются явно недостаточно изученными. Чаще всего, когда речь идет о БИМ при СД подразумевается субтотальное многососудистое поражение мелких веточек коронарных сосудов. Существующая сегодня патогенетическая терапия БИМ (триметазидин, статины, антиагреганты, бета-адреноблокаторы), во многом идентичная лечению хронической ИБС, но расширенная за последние годы, хотя и улучшила прогноз, однако не настолько, чтобы считать проблему лечения таких больных решенной. Это обусловлено очевидно тем, что патогенез БИМ во многом связан не только и не столько с атеросклерозом как таковым, как с процессами нарушения восприятия боли.

Тема диссертационного исследования **Дзюбан А.С.** является актуальной для современной внутренней медицины, поскольку посвящена изучению механизмов формирования БИМ, особенностям клинических

проявлений у представителей разного пола, внедрению немедикаментозной технологии коррекции ишемических нарушений, изучению качества жизни и прогноза.

**Степень обоснованности научных положений,
выводов и рекомендаций**

Автором четко сформулирована цель исследования. На основании изучения комплекса базовых патогенетических механизмов, предикторов развития, современных методов диагностики, автору удалось изучить динамику кардиальных и экстракардиальных проявлений БИМ, проанализировать их половой диморфизм, обосновать и доказать целесообразность и эффективность длительного применения метаболитотропного препарата триметазидин в сочетании с сеансами интервальной нормобарической гипокситерапией (ИНБГТ), установить влияние такой терапии на параметры качества жизни, выживаемость, частоту госпитализаций и прогноз.

Диссертант сформулировал 8 задач исследования. Для их решения соискателем использован комплексный набор современных исследований, среди которых клинические, инструментальные, прогностические, социологические и статистические.

Научные положения, изложенные в диссертационном исследовании, являются полностью обоснованными, поскольку базируются на материалах достаточного клинического материала. Проанализировано 402 случая СД 2-го типа, из которых для дальнейшего наблюдения отобрано 108 (26,8%) пациентов (основная группа) с наличием БИМ. Критериями включения явились: возраст 45-60 лет, БИМ, наличие болевых приступов стенокардии, СД 2-го типа в стадии компенсации/субкомпенсации углеводного обмена без инсулина, артериальная гипертензия (АГ) 1-2 стадии и 1-2 степени. Критериями исключения (невключения) в исследование были: СД 1-го типа, стероидные формы СД, диабет 2-го типа на инсулине, скрытая/явная диабетическая нефропатия, почечная

недостаточность, непереносимость гипоксии, АГ 3 степени и 3 стадии, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда/инсульт в анамнезе/статусе, а также декомпенсация сопутствующих заболеваний. После скринингового и инициализирующего этапов, методом случайной выборки больные были рандомизированы в три статистически однотипные по полу, возрасту, длительности и тяжести гипертензивного и диабетического синдромов группы наблюдения.

После проведения исходного этапа начинали этап лечения. 35 (32,4%) пациентов 1-ой группы в дополнении к базисной противодиабетической и кардиотропной терапии начинали лечение триметазидином по 35 мг 2 раза в день. 37(34,3%) пациента 2-ой группы начинали ежедневные сеансы ИНБГТ (гипоксикатор «Тибет-4», «Newlife», Россия). 36(33,3%) пациента 3-ей группы в дополнении к стандартному лечению получали комбинацию триметазида по 35 мг 2 раза в день и сеансы ИНБГТ.

Далее целесообразно кратко охарактеризовать разделы диссертационной работы. Обзор литературы изложен лаконичным научным языком. Он содержит 5 подразделов. В подразделе 1.1 изложены вопросы распространенности БИМ. В подразделе 1.2 представлены патогенетические механизмы формирования БИМ. Подраздел 1.3 посвящен вопросам диагностики БИМ. В подразделе 1.4 изложены вопросы медикаментозного и немедикаментозного лечения БИМ. В подразделе 1.5 описаны прогностические предикторы.

Раздел 2 («Материал и методы исследования») содержит два подраздела. В подразделе 2.1 изложена подробная характеристика пациентов, критерии включения/исключения, рандомизация в группы наблюдения (рисунок 2.1), описаны критерии постановки диагноза. В качестве контроля использованы показатели у практически здоровых людей аналогичного пола и возраста. Автором представлены этапы исследования, их цели и назначение. Приведена подробная характеристика

базисной патогенетической терапии с указаниями дозировок лекарственных средств, кратности их приема/введения и длительности. В начале подраздела 2.2 приведена детальная характеристика методов исследования и лечения с указанием лечебно-диагностической аппаратуры. Все методы исследования современные и адекватны поставленным задачам. Также следует отметить применение автором высокоинформативных методов для изучения морфофункционального состояния сердца. В этом же подразделе представлены критерии анализа эффективности лечения, оценивания качества жизни и статистические методы.

Раздел 3 посвящен клинико-инструментальным изменениям сердечно-сосудистой системы у больных БИМ. Показано, что БИМ все же имела определенные эквиваленты клинических проявлений (нарушения ритма, эпизодические, спонтанные приступы стенокардии или кардиалгии). Но все же 72% больных никаких жалоб не предъявляли. В этом разделе автор умело связывает описание отдельных известных механизмов патогенеза с клиническими проявлениями. Для иллюстрации соискатель представил таблицы, которые содержат информацию о ЭКГ-нарушениях, изменениях параметров variability сердечного ритма, артериального давления, результаты суточного кардиомониторирования, изменений при эхокардиографическом исследовании. Важным является тот момент, что диссертантом изложены результаты проб для выявления нейрогенной диабетической кардиомиопатии (проба Вальсальвы, тест Шелонга, тест 30:15, артериальное давление при изотонической физической нагрузке), поскольку это поясняет, что БИМ при СД является частным проявлением автономной диабетической кардиомиопатии.

Раздел 4 содержит результаты изучения диморфизма изменений сердечно-сосудистой системы у представителей мужского и женского пола. Резюмируя результаты исследования у представителей разного пола, автор отмечает, что у мужчин были более сложные нарушения, отражающие

тяжесть и прогрессирующий характер нейрогенной диабетической кардиомиопатии.

Раздел 5 содержит динамику клинико-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы в процессе разных методов лечения. В сводных таблицах приведены результаты исследования исходно, через 20 дней и через год. Важным является тот момент, что автор практически после каждой таблицы дает клиническое или патогенетическое пояснение/трактовку изменений показателей.

Раздел 6 посвящен влиянию разных режимов лечения на эффективность, частоту осложнений, прогноз и качество жизни больных БИМ на фоне СД 2-го типа. Он состоит из нескольких подразделов. Подраздел 6.1 содержит анализ эффективности лечения и факторов ее определяющих. Среди поданного материала целесообразно отметить сведения, характеризующие эффективность лечения согласно разработанным критериям, оценку степени влияния на эффективность лечебных мероприятий лекарственных препаратов разных классов и ИНБГТ и наиболее эффективные комбинации лекарственных средств. Подраздел 6.2 посвящен анализу экстренных кардиальных причин госпитализации. В подразделе 6.3 изложены причины смерти больных за период наблюдения, среди которых основными были инфаркт миокарда, желудочковые нарушения ритма и внезапная аритмическая смерть (в группе 1 – 34,3%, в группе 2 – 32,4%, в группе 3 – 22,2%). Подраздел 6.4 содержит характеристику параметров качества жизни, а подраздел 6.5 – побочных эффектов, которые наблюдались в процессе годичного наблюдения. Следует отметить, что частота нитратной толерантности в группах наблюдения равнялась 31,4; 13,5 и 11,1% соответственно. Автором подчеркивается, что в группах с ИНБГТ было достоверно меньше лиц с нитратной толерантностью, что обусловлено основным эффектом прерывистой гипоксии по отношению к синтезу эндотелиальными

клетками артерий оксида азота – естественного вазодилататора. Подраздел 6.6 посвящен анализу прогностических маркеров.

Раздел, посвященный анализу и обобщению результатов исследований написан понятным научным языком и представляет собой анализ и сопоставление полученных результатов.

Выводы диссертации Дзюбан А.С. обстоятельные. Они содержат цифровые доказательства, полученные в ходе проведения анализа и являются логичным завершением исследования и обоснования целесообразности использования в качестве компонентов комплексной программы метаболитотропного препарата триметазидин и сеансов ИНБГТ, а также доказательству их эффективности и безопасности при длительном использовании.

Практические рекомендации конкретные, простые, воспроизводимые в реальной клинической практике.

Список литературных источников емкий, в который включены основные работы за последние 5-7 лет.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе Дзюбан А.С., базируется на использовании современных, метрологически поверенных средств и методов исследований, достаточном объеме клинического материала, использовании методик, адекватных поставленным задачам и применении современных методов статистического анализа. Положения, изложенные в диссертации, построены на достаточно изученных и проверяемых (воспроизводимых) фактах, которые согласуются с имеющимися опубликованными данными. Используются авторские данные и результаты, полученных ранее по рассматриваемой тематике исследований. Установлено качественное и количественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках.

Новизна научных положений доказана на основании тщательного анализа русскоязычных и англоязычных источников научной литературы. Оценена частота формирования БИМ у больных СД 2-го типа. Автором впервые выяснены обстоятельства и особенности ее диагностики. Соискателем впервые детализированы и систематизированы представления о характере клинических проявлений БИМ у больных СД 2-го типа. Диссертантом впервые установлен половой диморфизм клинического течения БИМ у представителей разного пола. Впервые проанализировано влияние трех режимов лечения (стандартного с триметазидином, стандартного без триметазидина, но с ИНБГТ и стандартного с триметазидином и ИНБГТ) на клинические и инструментальные параметры сердца. Дзюбан А.С. впервые провела оценку эффективности лечения больных БИМ с СД 2-го типа с использованием в качестве компонентов комплексного лечения триметазидина и ИНБГТ. Ею впервые оценены отдаленные результаты, влияние лечения на безопасность, прогноз, качество жизни и годовую выживаемость.

Полнота представления материалов диссертации в опубликованных научных работах и автореферате

По теме диссертации опубликовано достаточное количество работ, в том числе, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики, Украины, Российской Федерации, для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Объём диссертации, структура и её оформление соответствуют требованиям, предъявляемым Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики к работам, представляемым на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Замечания

В целом диссертационная работа оценивается положительно. В ходе рецензирования возникли непринципиальные замечания и пожелания:

1. Пункт 7 практических рекомендаций написан избыточно подробно и объемно, что затрудняет его восприятие. Если методика проведения была стандартной (общепринятой), автору не нужно было бы прилагать столь детальное ее описание.

2. В подразделе 1.3 целесообразно было бы более подробно представить базовые механизмы формирования БИМ, поскольку результатом исследования автора как раз и является обоснование целесообразности применения при БИМ именно комбинации триметазида и сеансов гипокситерапии.

3. Представляется логичным изложение в работе также и результатов коронарорентрикулографического исследования, если таковое проводилось.

4. С нашей точки зрения не целесообразно было бы начинать каждый раздел собственных исследований с краткой литературной справки, поскольку для этой цели служит обзор литературы.

5. Логичным было бы описание в результатах исследования и эндокринологической части, посвященной динамике состояния углеводного обмена.

В порядке обсуждения, хотелось бы получить ответы диссертанта на следующие **вопросы**:

1. Как часто у больных БИМ встречались признаки диабетической кардиомиопатии по результатам Ваших исследований?

2. В каком проценте случаев пациенты не предъявляли кардиальные жалобы?

3. Чем обусловлена такая жалоба как одышка при физической нагрузке и быстрая утомляемость?

4. Сердцебиение было зафиксировано у 44,4% больных. Какова причина его развития у обследованной категории больных?

Заключение

Диссертационная работа Дзюбан Анны Сергеевны на тему «Безболевая ишемия миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа: клинические проявления, лечение, качество жизни, прогноз» посвящена актуальной проблеме медицины и является полностью завершенным научным исследованием. По актуальности темы, научной новизне, патогенетической направленности, практическому значению, методическому уровню работа Дзюбан А.С. соответствует критериям, установленным п. 2.2 «Положения о присуждении ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук (по специальности 14.01.04),
профессор, заведующая кафедрой пропедевтики
внутренней медицины ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

 Л.Н. Иванова

Официальный оппонент д.мед.н., проф. Иванова Лариса Николаевна согласна на автоматизированную обработку персональных данных.

Подпись заведующего кафедрой пропедевтики внутренней медицины ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ» заверяю: _____



Заведующий кафедрой пропедевтики
внутренней медицины
ГУ ЛНР «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

