

ОТЗЫВ
официального оппонента
на диссертацию Колычевой Ольги Вячеславовны на тему
«Применение интервальной нормобарической гипокситерапии в
комплексном лечении гипертензивных больных сахарным диабетом 2-
го типа», представленную к защите на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности
14.01.04 – внутренние болезни

Актуальность темы исследования

Актуальность темы диссертационного исследования Колычевой О.В. определяется несколькими важными позициями. Во-первых, частота гипертонической болезни в популяции за последние десятилетия значительно возросла в большинстве странах Европы и Азии. Во-вторых, сахарный диабет 2-го типа занимает лидирующие позиции по частоте среди людей старше 35 летнего возраста. В-третьих, сочетанное течение гипертонической болезни и сахарного диабета 2-типа встречается в каждом 3-5 случае у людей старше 50 лет, а частота такой коморбидности существенно возрастает пропорционально возрасту. В-четвертых, наличие гипертензивного синдрома у диабетических больных ухудшает прогноз, поскольку способствует формированию глобальных синтропических патогенетических механизмов (ремоделирование сосудов, дислипидемия, миокардиальная гипертрофия, системное воспаление, эндотелиальная дисфункция, гипервязкость крови, гиперфибриногенемия, активация симпатической нервной системы, возникновение феномена гломерулярной гиперфилтрации), которые в совокупности приводят к ускоренному поражению артерий всех калибров, начиная от возникновения клинически значимого атеросклеротического поражения сосудов жизненно важных органов, возникновения сосудистых осложнений артериальной гипертензии (инсульт головного мозга, инфаркт миокарда), и завершая формированием макро- и микроангиопатических диабетических изменений. В-пятых, представленные негативные последствия

гипертензивно-диабетической синтропии приводят к ухудшению параметров физических и социальных параметров качества жизни и ее продолжительности.

Вместе с тем, несмотря на результаты активного изучения важнейших патогенетических механизмов формирования артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа, а также данные многочисленных контролируемых исследований, посвященных оптимальным режимам органопroteкции, проблема сочетанного течения гипертензивно-диабетической коморбидности сегодня выходит на первый план среди заболеваний внутренних органов, не только по частоте и распространенности, наличию общности механизмов взаимного усугубления/утяжеления, но и в связи с недостаточно разработанными подходами лечения и профилактики осложнений, лежащих в основе преждевременной смерти больных.

Диссертационное исследование Колычевой О.В. в представленном контексте является, безусловно, актуальным для современной клиники внутренних болезней, кардиологии и эндокринологии, поскольку посвящено изучению общности патогенетических механизмов, в том числе и ранее недостаточно исследованных. Это позволило диссертанту предложить использовать в комплексной патогенетически обоснованной терапии сеансов интервальной нормобарической гипокситерапии (ИНБГТ), как одного из универсальных немедикаментозных направлений коррекции синтропических механизмов формирования и взаимного усугубления гипертензивно-диабетической коморбидности.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Колычевой О.В. четко сформулирована цель работы – изучить общность патогенетических механизмов в формировании синтропической гипертензивно-диабетической патологии, разработать, обосновать и оптимизировать эффективность, качество жизни и комплаентность

лечебных мероприятий путем использования в комплексном лечении сеансов ИНБГТ.

Для достижения глобальной цели исследования поставлены 5 конкретных целей, для решения которых диссертантом использован определенный набор исследований, среди которых клинические, инструментальные, лабораторные, социологические и статистические.

Научные положения, изложенные в диссертационном исследовании, являются полностью обоснованными, поскольку базируются на материалах комплексного исследования сердечно-сосудистой и эндокринной системы у 92 гипертензивных пациентов сахарным диабетом 2-го типа. Автором разработаны критерии включения и исключения, подробно описан дизайн исследования с указанием этапов обследования. Соискателем подчеркивается, что в исследование были включены гипертензивные больные со 2-м типом сахарного диабета при условии, что гипертензивный синдром являлся первичным, то есть опережал возникновение/присоединение диабетического. Этот момент является важным, поскольку диссертантом отсекались пациенты с наличием нефрогенной/вазореальной гипертензии, как следствие диабетической нефропатии и/или атеросклеротического поражения почечных артерий при сахарном диабете. Следующим важным моментом является исключение из исследований пациентов с почечной недостаточностью. Важным является и тот момент, что больные наблюдались на протяжении всего исследования эндокринологом, который корректировал лечение совместно с кардиологом и терапевтом.

После скринингового и инициализирующего этапов, методом случайной выборки больные были рандомизированы в две группы наблюдения однотипные по полу, возрасту, длительности и тяжести гипертензивного и диабетического синдромов. Пациенты 1-ой группы (47 человек) после исходного обследования получали стандартную антигипертензивную и оральную сахароснижающую терапию,

гиполипидемические средства и дезагреганты. 45 пациентам 2-ой группы наблюдения, кроме аналогичного медикаментозного лечения, проводили ежедневные 20-ти дневные сеансы ИНБГТ по стандартной методике при помощи гипоксикаторов «ГИП 10–1000–0», «Трейд Медикал», Россия и «Тибет-4», «Newlife», Россия-США. Автором методологически правильно была осуществлена рандомизация в группы наблюдения. К тому же, группы больных были статистически однородными, т.е. сопоставимы по возрасту, полу, длительности гипертензивного и диабетического синдромов, стадии и степени гипертензии, стадии сердечной недостаточности. В исследование включены здоровые люди аналогичного возраста и пола. Это позволило Колычевой О.В. проводить сравнение полученных результатов исследований с группой контроля.

При знакомстве с диссертацией хотелось бы отметить, что обзор литературы изложен грамотным научным языком, в нем представлены весьма важные данные, как об известных, так и малоизученных патогенетических механизмах формирования гипертензивно-диабетической коморбидности, клинических особенностях течения гипертензивного и диабетического синдрома в условиях синтропии, лечебной тактике при такой сочетанной патологии с акцентами на кардио-, ангио- и ренопротекцию. Четвертый подраздел раздела 1 содержит патогенетическое обоснование целесообразности применения при такой сочетанной патологии сеансов ИНБГТ. Анализ обзора литературы позволяет сделать вывод о компетентности автора по изучаемой проблеме и глубокой проработке как отечественных, так и зарубежных литературных источников.

Раздел 2 содержит два подраздела. В первом из них дана подробная характеристика пациентов, критериев включения/исключения, рандомизации в группы наблюдения, описаны критерии постановки диагноза гипертензивной болезни и сахарного диабета с соответствующими ссылками на первоисточники. Согласно разделу 2

(«Материал и методы исследования»), диссертационная работа базировалась на данных, полученных при обследовании 92 гипертензивных пациентов сахарным диабетом 2-го типа. Дизайн исследования представлен в виде рисунка. Анализ сопутствующей патологии указывает на доминирование ожирения, которое встречалось более чем у 50% больных. У 50% мужчин имела место доброкачественная гиперплазия предстательной железы. У более чем 60% больных анамнестически и при исследовании, выявлен атеросклероз экстракраниальных артерий.

Методы исследования, представленные в разделе 2.2, сгруппированы по категориям (клинические, функциональные, инструментальные, лабораторные, социологические и статистические). Соискателем перечислены марки аппаратуры и страны-производители. Они в полной мере отражают весь объем выполненных многочисленных исследований (эндотелиальные, агрегационные, вязкостные, коагуляционные, метаболические, воспалительные и пр.), современные и адекватны поставленным задачам. Также следует отметить применение автором высокоинформативных методов морфофункционального исследования сердца (ЭКГ покоя, велоэргометрия, холтеровское мониторирование артериального давления, вариабельности сердечного ритма и артериального давления, эхокардиографическое исследование), которые были использованы для изучения кардиальной гемодинамики и базировались на использовании современной диагностической медицинской аппаратуры. Автором подробно описаны методики при помощи которых выполнен комплекс инструментальных исследований, а так же критерии диастолической дисфункции и ее типов, расчет массы миокарда левого желудочка и ее индекса. В этом же подразделе представлены критерии оценивания эффективности лечения.

Статистическая обработка материала проведена с применением статистической программы «Statistica 6.0», что при использовании

соответствующих параметрических и непараметрических пакетов достаточно для получения обоснованных и достоверных результатов.

Раздел 3 посвящен клиническому течению гипертензивного и диабетического синдромов, а так же комплексу исходных инструментальных параметров. В нем описаны многочисленные параметры структурно-функциональных показателей сердца, выраженности гипертрофии разных отделов сердца, состояние систолической и диастолической функции левого желудочка, параметров ЭКГ покоя, оценены варианты нарушений сердечного ритма, типы суточной вариабельности сердечного ритма и артериального давления, величина периферического сосудистого сопротивления.

Раздел 4 посвящен изучению исходных лабораторных (воспалительных, тромбоагрегационных, вязкостных, воспалительных, ангиотензин-альдостероновых, катехоламиновых, эндотелиальных, метаболических, диабетических) параметров.

В разделе 5.1 представлены непосредственные результаты исследования. Здесь подробно проанализировано влияние двух режимов лечения на клинические проявления гипертензивного и диабетического синдромов, ЭКГ-нарушения, изменение структуры и функции отдельных структур сердца, тяжесть гипертрофии отделов сердца, нарушения сердечного ритма и проводимости, частоту и варианты ремоделирования сердца, суточные параметры вариабельности сердечного ритма и давления, а так же динамику лабораторных тестов. В этом разделе хотелось бы отметить важность изучения исследователем адгезивно-агрегационных параметров эритроцитов и тромбоцитов, являющиеся важными в отношении риска тромбоэмболических и атеротромботических событий. Подраздел 5.2 содержит результаты анализа за отдаленный промежуток времени. Табличный материал в этом подразделе демонстрирует изменение клинических, инструментальных и лабораторных параметров гипертензивного и диабетического синдрома на 3-х этапах обследования,

что существенно облегчает восприятие описательной части и весьма нагляден. В данном подразделе приведен подробный анализ динамики суточных показателей артериального давления и его вариантов, что является наглядным отражением различий влияния только медикаментозного лечения и значительно отличий подобных кривых при комбинированном медикаментозно-гипокситерапевтическом лечении. Результатом этого является рисунок 5.2, демонстрирующий частоту достижения целевых значений артериального давления на 3-х этапах обследований. Важным и впервые представленным в данной работе, является морфологическая характеристика форменных элементов крови и ее изменения на фоне лечения.

Подраздел 6.1 содержит анализ эффективности лечения. В таблице 6.1 представлена динамика назначения антигипертензивной терапии на разных этапах лечения, что является наглядным отражением лечебных мероприятий в зависимости от их эффективности. Суммарная оценка эффективности лечения согласно критериям отображена в таблице 6.7. В таблице 6.8 автор представил влияние двух режимов лечения на основные статистические параметры, а именно - частоту госпитализаций, осложненных/неосложненных гипертензивных кризов и достижения целевых значений артериального давления к концу исследования. На рисунке 6.3 изображена годовая выживаемость с анализом причин смерти в таблице 6.9. Подраздел 6.2 содержит анализ параметров качества жизни больных в зависимости от режимов лечения. Подраздел 6.3 содержит данные об изменении приверженности к лечению, причинах прекращения терапии, зависимости комплаентности от режимов антигипертензивной программы. Финалом данной работы стала таблица 6.17, которая подводит итог и в которой изображены основные эффекты ИНБГТ по влиянию на базисные патогенетические механизмы, участвующие в формировании гипертензивно-диабетической коморбидности.

Раздел, посвященный анализу и обобщению результатов исследований написан понятным научным языком и представляет собой анализ и сопоставление полученных результатов в сравнении с литературными данными. Следует подчеркнуть, что результатом этого анализа является выход в практику, на конкретный режим лечения/профилактики, позволяющие улучшить прогностические показатели.

Выводы диссертации Колычевой О.В. являются логичным завершением изучения вариантов патогенетических построений в формировании гипертензивно-диабетической синтропии, обоснованию целесообразности использования в качестве компонента комплексной программы гипокситерапии и доказательству ее эффективности относительно вазо-, кардио- и ренопротекции у данной категории больных.

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

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе Колычевой О.В., 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. Использованы 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, украиноязычных и англоязычных источников научной литературы. Так, автором детализированы и систематизированы представления о характере клинических проявлений гипертензивного и диабетического синдромов при сочетанной кардио-эндокринной патологии. Диссертантом впервые проведена комплексная оценка общности патогенетических механизмов (метаболических, коагуляционно-агрегационных, воспалительных, микроциркуляторных, ангиотензин-альдостероновых, адреналовых, вязкостных, эндотелиальных) формирования, прогрессирования и взаимного усугубления гипертензивно-диабетического синдрома. Соискателем впервые обоснована целесообразность и доказана комплексная эффективность гипокситерапии в качестве одного из компонентов лечебной программы. Автором продемонстрированы ангио-, кардио- и ренопротективные механизмы интервальной нормобарической гипокситерапии. Колычевой О.В. впервые оценены непосредственные и отдаленные результаты лечения. Ею впервые проанализирована динамика клинических, лабораторных и инструментальных показателей на фоне двух режимов лечения (только медикаментозного и медикаментозного с гипокситерапией). Продemonстрировано благоприятное влияние медикаментозно-гипокситерапевтического лечения на годичную выживаемость, качество жизни и комплаентность.

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 возникло непринципиальные пожелания:

1. С нашей точки зрения вывод 4 чрезмерно перегружен как текстовой, так и цифровой информацией.
2. Среди положений, выносимых на защиту, целесообразно было бы конкретизировать и представить в компактной форме положение 3.
3. В подразделе 2.1 необходимо было бы подробно описать лекарственные препараты с их дозами, а не только ограничиваться перечислением классов лекарственных средств.

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

1. Учитывая то обстоятельство, что обследуемая категория пациентов относится к категории очень высокого кардиоваскулярного риска, из работы не совсем ясно, получали ли эти пациенты статины и если да, то какие препараты и какие (среднеинтенсивные или высокоинтенсивные) режимы дозирования у них применялись?
2. Почему патология почек явилась критерием исключения?
3. Из раздела 2.1 не ясно, включали ли Вы в исследование пациентов с микроальбуминурией?
4. Как влиял Night-peaker тип variability артериального давления на прогноз?

Заключение

Диссертационная работа Колычевой Ольги Вячеславовны «Применение интервальной нормобарической гипокситерапии в комплексном лечении гипертензивных больных сахарным диабетом 2-го

типа» посвящена актуальной проблеме медицины и является полностью завершённым научным исследованием. По актуальности темы, научной новизне, практическому значению, методическому и методическому уровню работа О.В. Колычевой 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:

Заведующий кафедрой пропедевтики
внутренней медицины

Медицинской академии им. С.И. Георгиевского
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный
университет им. В.И. Вернадского»,

д.м.н., профессор

Телефон 8(3652) 27-61-96

Электронный адрес nephrostar@yandex.ru

Почтовый адрес: 295006, Симферополь, бул. Ленина 5/7

Евгений Сергеевич Крутиков

Официальный оппонент д.м.н., профессор Крутиков Е.С. согласен на автоматизированную обработку персональных данных.

