

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

Тема диссертационного исследования Дзюбан Анны Сергеевны является актуальной для современной внутренней медицины, поскольку в ней рассматриваются вопросы механизмов развития, клинических проявлений, качества жизни и прогноза безболевого ишемии миокарда (БИМ) у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа.

Сегодня СД 2-го типа является доминирующим заболеванием в развитых странах мира среди хронической эндокринной патологии. Вместе с тем, хроническая гипергликемия и «глюкозотоксичность», по всей вероятности, являются двумя глобальными слагающими, оказывающими основное повреждающее воздействие на состояние ноцептивной системы. Утрата болевых стенокардитических ощущений у больных СД во многом является отражением поражения периферической и вегетативной нервной системы. Сегодня БИМ принято рассматривать не отдельным заболеванием, а в рамках диабетической полинейропатии, тесно связанной с чувствительной диабетической кардиопатией.

ИБС при СД 2 типа развивается в более молодом возрасте, чем без диабета, но с одинаковой частотой у мужчин и у женщин, и сопряжена с трудностями в диагностике, поскольку сочетание данных заболеваний приводит к более частому малосимптомному течению ИБС, формированию БИМ и возникновению безболевого инфаркта миокарда.

Сегодня считается, что БИМ при СД 2-го типа является не благоприятным кардиальным маркером. Вместе с тем, вопросы патогенеза,

морфофункциональных изменений сердца и сосудов, лечение, прогноз во много остаются в области гипотез и догадок.

Диссертационное исследование Дзюбан А. С. посвящено изучению механизмов формирования, клиническим проявлениям у представителей разного пола, лечению и прогнозированию БИМ у больных СД 2-го типа. На основании изучения патогенетических построений автор предложил и доказал целесообразность и эффективность длительного применения у такой категории больных триметазидина и сеансов интервальной нормобарической гипокситерапии (ИНБГТ).

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Дзюбан А.С. достаточно точно сформулировала цель исследования, которая заключается в изучении динамики клинических проявлений БИМ у больных СД 2-го типа, анализе полового диморфизма, обосновании и доказательстве целесообразности и эффективности длительного применения метаболитотропного препарата триметазидин в сочетании с ИНБГТ при данной патологии. А также оценке влияния предложенной терапии на параметры качества жизни, выживаемость, частоту госпитализаций и прогноз.

Для достижения цели исследования поставлены конкретные задачи, для решения которых диссертантом использован комплекс лабораторных, инструментальных, социологических, статистических методов исследования.

Научные положения, изложенные в диссертационном исследовании, являются полностью обоснованными, поскольку базируются на материалах разностороннего исследования комплекса патогенетических механизмов у больных БИМ на фоне СД 2-го типа.

Проанализировано 402 случая СД 2-го типа, из которых для дальнейшего наблюдения отобрано 108 (26,8%) пациентов (основная группа) с наличием БИМ. 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%) пациентам, которые составили 1-ую группу, в дополнении к базисной противодиабетической и кардиотропной терапии назначили лечение триметазидином по 35 мг 2 раза в день. 37 (34,3 %) пациентам 2-ой группы на фоне базисной терапии начинали проводить ежедневные сеансы ИНБГТ (гипоксикатор «Тибет-4», «Newlife», Россия) и 36 (33,3 %) пациентам 3-ей группы в дополнении к стандартному лечению добавили комбинацию триметазидина по 35 мг 2 раза в день и сеансы ИНБГТ.

Все участники исследования (в т.ч. и нормотензивные лица) получали ингибитор АПФ или сартан, а при наличии гипертензивного и/или тахикардического синдрома дополнительно бета-адреноблокатор, ритмоурежающий антагонист кальция и диуретик) и оральную противодиабетическую терапию, которую на всех последующих этапах лечения корректировал врач-эндокринолог. Также в стандартную схему лечения входил ацетилсалициловая кислота 75-160 мг/сутки и гиполипидемический препарат (аторвастатин в суточной дозе 20-40 мг).

После второго (основного) этапа исследования с подбором и титрацией оптимальной антигипертензивной и противодиабетической терапии, пациентов переводили на амбулаторный этап, на котором они продолжали получать оптимальную медикаментозную терапию. Представители 2-ой и 3-ей групп кроме аналогичной терапии в амбулаторных условиях получали поддерживающие сеансы гипокситерапии по 20 дней ежеквартально на протяжении года. Через год была проведена оценка качества жизни на фоне использования трех режимов лечения, эффективность и безопасность назначенной терапии.

Диссертация написана с учетом стандартизации изложения материала

Глава 1 («Обзор литературы») изложена грамотным научным языком, построена логично и последовательно. Она содержит 5 подразделов, в которых представлены данные, как об уже известных, так и малоизученных патогенетических механизмах формирования БИМ, хирургической и медикаментозной лечебной тактики, вспомогательных локальных (адьювантных) методах лечения, влиянии лечения на прогноз.

Глава 2 («Материал и методы исследования») содержит два подраздела. В подразделе 2.1 представлена характеристика обследованных больных, критерии включения / исключения и рандомизация в группы наблюдения, описаны критерии постановки диагноза. Подробно описаны этапы исследования, их цели и лечение, которое получала каждая из групп наблюдения. Представлена подробная характеристика патогенетической терапии с указаниями дозировок лекарственных средств, кратности их приема/введения и длительности. В подразделе 2.2. представлена подробная и развернутая характеристика методов исследования и лечения с указанием лечебно-диагностической аппаратуры. Диагностические и лечебные методы в полной мере соответствуют поставленным задачам исследования. В завершении этого подраздела представлены критерии анализа эффективности лечения, оценивания качества жизни и статистические методы (параметрические и непараметрические).

Глава 3 посвящена клинико-инструментальным нарушениям у больных БИМ на фоне СД 2-го типа. Глава хорошо иллюстрирована наглядными и простыми таблицами. Следует подчеркнуть, что данные таблицы 3.1 и 3.2, содержат анамнестические данные о возникновении БИМ и обстоятельства ее диагностики / выявления.

Глава 4 посвящена особенностям клинических и инструментальных методов диагностики БИМ у больных разного пола. В данной главе автор подчеркивает, что половой диморфизм у больных БИМ на фоне СД 2-го типа проявляется в виде преобладания у мужчин после появления признаков стабильной стенокардии и сопровождается ощущением

перебоев в работе сердца, желудочковыми нарушениями ритма 3-4 градаций, признаками блокады левой ножки пучка Гиса на ЭКГ, признаками гипертрофии левого желудочка и дилатации левого предсердия по результатам ЭхоКГ-исследования, преобладанием синусовой тахикардии на ЭКГ и пароксизмов фибрилляции предсердий, признаками диастолических нарушений левого желудочка, преимущественно дневным типом гипертензии с высокими значениями общего периферического сосудистого сопротивления и более выраженными маркерами нейрогенной диабетической кардиомиопатии. Женский вариант БИМ характеризуется появлением ишемии до или одновременно со стенокардией, преобладанием сердцебиения, суправентрикулярными нарушениями ритма, признаками диффузных нарушений на ЭКГ и негативным зубцом Т, большей суммарной длительностью одного эпизода ишемии, преобладанием уплотнения / фиброза створок митрального клапана с митральной регургитацией разной степени выраженности, преимущественно ночным типом гипертензии.

Глава 5 посвящена изучению клинических и инструментальных изменений в процессе динамического наблюдения. В этой главе продемонстрировано, что продолжительное комбинированное медикаментозно-гипокситерапевтическое лечение более эффективно, чем только медикаментозное и только с ИНБГТ, оказывало влияние на частоту и продолжительность ангиальных и безболевых приступов, частоту суправентрикулярных и вентрикулярных нарушений сердечного ритма преимущественно 1-3 классов, признаков дилатации левого предсердий, гипертрофии левого желудочка, ишемических изменений сегмента ST и зубца Т, восстановление симпатико-парасимпатического баланса сердца, уменьшение митральной регургитации, улучшение диастолических характеристик левого желудочка, оптимальное влияние на частоту достижения целевого уровня давления и его суточных колебаний,

снижение сосудистого сопротивления, частичное восстановление нервной регуляции сердечной деятельности.

Глава 6 посвящена детальному анализу результатов лечения и содержит 5 подразделов. Подраздел 6.1 содержит анализ эффективности лечения и влияния на нее некоторых факторов. Подраздел 6.2 посвящен анализу причин экстренных госпитализаций в течение года наблюдения. В подразделе 6.3 изложен краткий анализ причин смерти больных. Подраздел 6.4 посвящен анализу качества жизни больных БИМ. Подраздел 6.5 представляет частоту нежелательных и побочных эффектов лечения. В подразделе 6.6 изложены вопросы прогнозирования течения БИМ.

Раздел «Анализ и обсуждение результатов исследования» написан понятным языком и представляет собой рассуждение автора, позволяющие сформулировать выводы, логично вытекающие из непосредственных результатов работы.

Выводы диссертации Дзюбан А.С. являются логичным завершением изучения вариантов патогенетических построений, обоснованию целесообразности использования в качестве компонента комплексной программы лекарственного средства триметазидин и сеансов гипокситерапии, а также доказательству их эффективности и безопасности.

Практические рекомендации изложены убедительно. Они являются квинтэссенцией соответствующих разделов работы и полностью отвечают поставленным задачам исследования.

Список литературных источников емкий. Он содержит основные русскоязычные и иностранные ссылки преимущественно за последние 5-7 лет.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Результаты, изложенные в диссертационном исследовании Дзюбан А.С. являются достоверными, поскольку базируются на использовании

современных, метрологически проверенных средств и методов исследований, большом объеме клинического материала, применении методик, адекватных поставленным задачам и современным методов анализа. Положения, изложенные в диссертации, базируются на достаточно изученных и проверяемых (воспроизводимых) фактах, которые согласуются с имеющимися опубликованными данными.

Новизна научных положений базируется на результатах глубокого анализа 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. Впервые установлен половой диморфизм клинического течения БИМ у представителей разного пола. Диссертантом проанализировано влияние трех режимов лечения (стандартного с триметазидином, стандартного без триметазидина, но с интервальной нормобарической гипокситерапией ИНБГТ и стандартного с триметазидином и ИНБГТ) на клинические и инструментальные параметры сердца. Впервые проведена оценка эффективности лечения больных БИМ с СД 2-го типа с использованием в качестве компонентов комплексного лечения триметазидина и интервальной нормобарической гипокситерапии ИНБГТ. 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 (27 печатных работ), в том числе 15, 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.

Объем 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 замечания:

1. С учетом того, что БИМ явилась основной причиной внезапной аритмической смерти, нам представляется важным проведение анализа потенциальных причин ранней желудочковой экстрасистолии у 55,6 % больных).

2. С учетом проведенного диссертантом анализа клинко-инструментальных изменений при БИМ, было бы целесообразно установить предикторы неблагоприятного прогноза для представителей мужского и женского пола по отдельности.

Указанные замечания не являются принципиальными и ни в коем случае не умоляют высокие заслуги диссертанта в достижении цели исследования.

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

1. Синдром удлинения интервала Q-T установлен Вами у 36,1 % больных БИМ. Каково с Вашей точки зрения прогностическое значение данного ЭКГ признака?

2. Какой морфологический субстрат лежит в основе фатальных нарушений ритма у больных БИМ на фоне СД 2-го типа?

3. Какие наиболее частые изменения сегмента ST Вы выявляли по результатам холтеровского исследования?

4. Какие, по Вашему мнению, причины лежат в основе, умеренной и выраженной митральной регургитации у 21,1 и 22,5% больных?

Заключение

Таким образом, 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 и методическому уровню работа Дзюбан Анны Сергеевны 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:

д.м.н., доцент, профессор кафедры факультетской терапии
с курсами физиотерапии, лечебной физкультуры
медицинского института

Национального исследовательского
Мордовского государственного университета
имени Н.П. Огарева

Телефон 8(8342)233755

Электронный адрес glnsm@mail.ru

Почтовый адрес: 430005, г. Саранск, Республика Мордовия, ул.
Большевистская, д. 68.



Гончарова Л.Н.

Официальный оппонент д.м.н., профессор Гончарова Л.Н. согласна на автоматизированную обработку персональных данных.



Подпись профессора кафедры факультетской терапии с курсами физиотерапии, лечебной физкультуры медицинского института Национального исследовательского Мордовского государственного университета имени Н.П. Огарева заверяю: _____

