

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Савельевой Марины Ивановны на диссертацию Королевой Елены Владимировны «Клинико-фармакологические и генетические аспекты структурного ремоделирования миокарда левого желудочка при сахарном диабете 2 типа», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы диссертации

По данным ВОЗ и Международной диабетической федерации в 2010 г. насчитывалось 285 млн. человек с сахарным диабетом, к 2040 г. это число достигнет 642 млн., при этом более 90% составят лица с сахарным диабетом 2 типа (СД). Диабет занимает лидирующее третье место в ряду социально-значимых болезней, после сердечно-сосудистой и онкологической патологий. В 60% случаев причиной смерти больных СД являются кардиоваскулярные и в 10% – цереброваскулярные расстройства. Хроническая сердечная недостаточность у таких больных развивается не только в результате прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, но также и вследствие развития специфического поражения мышцы сердца – диабетической кардиомиопатии, качестве независимого фактора риска неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза при которой рассматривают гипертрофию миокарда левого желудочка. Качество лечения сердечно-сосудистой патологии при СД определяет тяжесть и исходы заболевания, обсуждается вклад различных лекарственных препаратов, как антигипертензивных, как и противодиабетических в предотвращение развития ремоделирования левого желудочка. С точки зрения комплексной оценки фармакотерапии при СД, необходимо учитывать не только данные о его действенности, но и экономической целесообразности применения. Кроме того, актуальной задачей является борьба с полипрагмазией в условиях множества коморбидных состояний. В то же время, активно изучается роль генетических факторов, которая основана на изучении полиморфных генов-кандидатов, продукты

экспрессии которые могут иметь значение в патогенезе данного заболевания, и представляет особый интерес с позиции прогнозирования и формирования групп риска.

Учитывая это, необходимо проведение исследований по изучению факторов, ассоциированных с развитием ремоделирования сердца при СД. В связи с чем диссертационная работа Королевой Е.В. является актуальной и представляет научно-практический интерес.

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

Диссертационное исследование Е.В. Королевой представляет собой самостоятельное научное исследование, выполненное в соответствии с современными требованиями. В процессе выполнения работы автор изучила большое количество литературных источников, посвященных проблеме факторов развития структурного ремоделирования сердца при сахарном диабете 2 типа. Квалифицированный анализ литературы позволил Е.В. Королевой аргументировать полученные результаты. Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, основаны на достаточном количестве обследованных пациентов и наглядно продемонстрированы в таблицах, на рисунках и собственном клиническом наблюдении.

Диссертационная работа выполнена с использованием высокоинформативных и современных методов статистической обработки материала, оценки клинико-лабораторных показателей, данных фармакотерапии и генетического исследования пациентов СД. Основные научные и практические результаты представлены автором в соответствии с целью и задачами исследования. Таким образом, можно сделать вывод о том, что научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационном исследовании Е.В. Королевой, научно обоснованы.

Достоверность и новизна научных положений, теоретическая значимость диссертационной работы

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций подтверждается значительным и достаточным количеством больных ($n=258$), включенных в исследование. Научная новизна неоспорима и определяется полученными диссертантом новыми данными, дополняющими современные представления о развитии ремоделирования миокарда левого желудочка у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. В работе выявлены факторы, способствующие развитию структурной перестройки сердца у изучаемой категории пациентов. Показано, что наряду с гипергликемией и наличием коморбидной патологии, существенный вклад в развитие ремоделирования сердца вносит отсутствие достижения пациентами установленной суточной дозы назначенных препаратов для коррекции основной и сопутствующей патологий. Прослежена положительная корреляция между низкой приверженностью к лечению и развитием ремоделирования миокарда левого желудочка. На основании проведенного автором фармакоэкономического анализа рассмотрены группы препаратов, отличимые одновременно и по своему клиническому эффекту и являющиеся наименее затратными в экономическом плане.

Современная методология исследования, достаточное количество обследованных пациентов, корректное применение статистических методов обработки полученных данных позволяют считать результаты исследования достоверными.

Практическая значимость диссертационной работы

В диссертационной работе использованы исследования (клинические, лабораторные, инструментальные), компьютерные программы для статистического анализа данных, что позволило изучить клинико-фармакологические факторы, способствующие развитию структурно-функциональной перестройки сердца у пациентов СД. Полученные результаты исследования позволили среди данной категории больных выделить тех, за которыми необходимо более пристальное наблюдение из-за высокого риска

развития сердечной недостаточности. Практические рекомендации по результатам проведённого исследования могут быть использованы при планировании профилактических и лечебных мероприятий на догоспитальном этапе.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа Е.В. Королевой написана в традиционном классическом стиле, изложена на 181 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературных данных, описания клинического материала и методов обследования, изложения результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и приложений. Диссертация иллюстрирована 64 таблицами, 25 рисунками и схемой. Список литературы включает 308 источников, из них 98 отечественных и 210 иностранных работ. Дизайн работы структурирован, хорошо воспринимается и представляется оптимальным для решения поставленной цели и задач.

Введение содержит обоснование актуальности и научной новизны исследования. Автором четко сформулированы цель, задачи, научная новизна и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы написан логично и последовательно с отображением эпидемиологической характеристики СД. Подробно рассмотрены механизмы развития ремоделирования сердца при различных заболеваниях, сделан акцент о влиянии лечения и генетических факторов на развитие структурного ремоделирования миокарда левого желудочка и прогноз больных диабетом в целом.

В главе «Материал и методы исследования» представлена подробная клиническая характеристика пациентов СД, включенных в исследование, лабораторные и инструментальные методы исследования, данные фармакоэкономических анализов, генетического тестирования и методы статистического анализа, применимые в работе.

В главе «Результаты собственных исследований» проанализированы результаты клинико-лабораторных и инструментальных методов, ассоциированные с диастолической дисфункцией и ремоделированием миокарда левого желудочка, изучены особенности развития структурно- функциональной перестройки сердца в зависимости от наличия коморбидной патологии. Особое внимание было уделено анализу фармакотерапии обследованных пациентов: достижение установленных суточных доз и анализ приверженности к лечению. Подробно проведен фармако-экономический анализ, в результате выявлены основные проблемы в лечении СД, связанные с низким процентом назначения препаратов с доказанной эффективностью, и выделены группы препаратов сопоставимые по своей рентабельности и клиническому эффекту. Отдельная глава посвящена влиянию полиморфизмов генов на развитие структурно-функциональной перестройке сердца. В качестве дополнительного метода диагностики, с целью оценки риска развития ремоделирования миокарда левого желудочка и сердечной недостаточности у пациентов с СД, возможно определение полиморфизма гена NOS3:894, который ассоциирован с выявлением неблагоприятного варианта ремоделирования миокарда левого желудочка – концентрической гипертрофией. Результаты иллюстрированы информативными таблицами и рисунками, что облегчает восприятие материала.

В главе «Обсуждение» автор анализирует и обобщает собственные результаты, корректно сопоставляя их с данными, приводимыми другими исследователями.

Большой фактический материал и достаточный методический уровень работы позволили автору сделать обоснованные выводы. Выводы работы соответствуют цели и поставленным задачам, корректно обобщают результаты исследования, в них логично сформулированы научно теоретические и практические положения работы.

Практические рекомендации основаны на собственных результатах и содержат информацию, представляющую научный и практический интерес.

Автореферат информативен, соответствует требованиям ГОСТ Р 7.0.11-2011, в нем лаконично отражены основные этапы диссертационного исследования Королевой Е.В.

По теме диссертации опубликовано 21 научная работа, в том числе 6 статей в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Практическую ценность представляет внедрение результатов работы в деятельность городских учреждений первичного звена здравоохранения.

Анализ диссертационной работы свидетельствует о высоком профессиональном уровне автора и надёжности научно-методических подходов для доказательства положений, выносимых на защиту, и выводов. Однако в процессе подготовки Отзыва оппонента возникли несколько вопросов и замечаний.

Вопросы:

1) Почему при выявлении факта преобладания низкой приверженности к фармакотерапии Вы не провели оценку его причин? Каковы причины низкой приверженности к оцениваемой в данной работе фармакотерапии (из общения с пациентами и по данным литературы)?

2) О каких группах сравнения говорится в примечании к таблицам 3.1. («... при сравнении 2 и 4 групп») и 4.2. («... при сравнении групп 3 и 4»)?

Замечания:

1) В тексте диссертации представлены разные варианты сокращений групп лекарственных препаратов, например, β -адреноблокаторы имеет такие аббревиатуры как ББ и БАБ, а блокаторы медленных кальциевых каналов – как АК и БМКК, также по разному обозначены блокаторы рецепторов ангиотензина II (АРА и АТ1), что создает трудности при прочтении текста.

2) В тексте диссертации присутствует много сокращений, однако в ряде случаев отсутствует полная расшифровка при первом упоминании в тексте.

3) В тексте диссертации отсутствует единообразие подписей к рисункам (по ГОСТу подписи к рисункам ставятся под рисунком).

Высказанные замечания носят технический характер и не снижают научно-практической значимости диссертационной работы Королевой Е.В.

**Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным
Положением о порядке присуждения ученых степеней**

Диссертационная работа Королевой Елены Владимировны «Клинико-фармакологические и генетические аспекты структурного ремоделирования миокарда левого желудочка при сахарном диабете 2 типа», выполненная под научным руководством член-корреспондента, доктора медицинских наук, профессора Хохлова Александра Леонидовича и доктора медицинских наук, доцента Ильина Михаила Витальевича, является законченной научно-квалификационной работой, которая содержит новое решение актуальной задачи клинической фармакологии - разработку подходов к критериям эффективности фармакотерапии сахарного диабета 2 типа с возможностью прогнозирования осложнений диабета до появления их клинических проявлений, в том числе с учетом ранних признаков ремоделирования сердца, связанных с развитием сердечно-сосудистого континуума. По актуальности, новизне, достоверности полученных результатов и научно-практической значимости диссертация соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016г., № 748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г.), а ее автор заслуживает присуждение ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология.



Савельева Марина Ивановна

Доктор медицинских наук (14.03.06), доцент,
профессор кафедры клинической фармакологии
и терапии им. академика Б.Е. Вотчала
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России

Даю согласие на обработку моих персональных данных

Савельева

Подпись доктора медицинских наук, доцента Савельевой М.И. удостоверяю.

Ученый секретарь

ФГБОУ ДПО РМАНПО

Минздрава России

Савченко И.М.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

123993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

Тел. +7 (499) 252-21-04, E-mail: rmapo@rmapo.ru