

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры факультетской терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России Дмитриева Анатолия Николаевича на диссертационную работу Лоран Евгении Александровны «Эндотелиальная дисфункция и вегетативные нарушения у пациентов с осложненным ожирением и эффективность терапевтического вмешательства», представляемую на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 –внутренние болезни.

Актуальность темы диссертационной работы.

Актуальность представленной автором научно-исследовательской работы не вызывает сомнений, поскольку количество лиц с ожирением во всем мире неуклонно возрастает. По данным Российской статистики около 50% населения страдают избыточной массой тела и ожирением. Ожирение отягощает течение ассоциированных с ним заболеваний и повышает риск сердечно-сосудистых осложнений, которые нарастают пропорционально увеличению массы тела. Понятие «осложненное ожирение» подчеркивает наличие, прежде всего, кардиометаболических нарушений, имеющих большое значение при определении тактики ведения пациентов и прогноза сердечно-сосудистых исходов.

В литературе активно обсуждается проблема дисфункции эндотелия – условия, способствующего развитию и прогрессированию сосудистых и метаболических осложнений, а также методов её верификации и возможности обратного развития. Поскольку стандарты диагностики эндотелиальной дисфункции остаются дискуссионными, несомненный научный и практический интерес приобретает поиск альтернатив существующим методам и доказательство их преимуществ.

Сочетание эндотелиальной и вегетативной дисфункций с изменчивостью ритма сердца, повышающей риск развития аритмий и внезапной сердечной смерти изучено мало, особенно при «осложненном ожирении», которое характеризуется множеством клинических составляющих. Обращает внимание остающаяся до сих пор неясность: какая из них является при ожирении определяющей развитие и прогрессирование эндотелиальной дисфункции и вегетативных нарушений, а какая – способствующей. Ещё одним важным аспектом проблемы является восстановление нарушенной вазодилатации. При

установленном положительном влиянии ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и статинов, отсутствуют четко обозначенные условия, определяющие эффективность медикаментозной коррекции дисфункции эндотелия при «осложненном ожирении».

Таким образом, существование ряда клинически важных, но не решенных проблем «осложненного ожирения», определяет актуальность избранной автором темы диссертационной работы. Предпринятая автором попытка установления особенностей метаболической активности жировой ткани, гуморального гомеостаза, функционального состояния вегетативной нервной системы и эндотелия собственным инновационным методом, роли выявленных нарушений в развитии кардиоваскулярной патологии у пациентов с «осложненным ожирением», а также условий эффективности медикаментозной коррекции дисфункции эндотелия при «осложненном ожирении» подчеркивает неординарность подхода к решению одной из актуальных проблем. Результаты такого исследования могут послужить достойным вкладом в её решение. Поскольку большинство обследованных по возрасту и роду деятельности относились к работающему населению, данная диссертационная работа ориентирована на реализацию определённой части государственных программ «Охрана и укрепление здоровья здоровых» и «Сохранение здоровья работающего населения России». В этом также усматривается актуальность диссертационной работы Е.А. Лоран.

Степень обоснованности и научных положений, выводов и рекомендаций

Решить вопросы, связанные с установлением механизмов, негативно влияющих на состояние «кардиоваскулярного» здоровья тучного человека (тем более, пациента с «осложненным ожирением») весьма сложно, поскольку присутствует немало привходящих факторов, влияющих на индивидуальные его показатели.

Вычлнить влияние составляющих «осложненного ожирения» и прогностическую их значимость – дело не легкое, но автор, в меру своих сил и возможностей, справилась, и весьма успешно, с поставленными задачами. Наблюдая за 66 пациентами (43 женщины и 23 мужчины в возрасте 18-53 лет) с использованием комплекса клинико-лабораторных и инструменталь-

ных исследований, Е.А. Лоран получила данные, позволившие сформулировать и обосновать следующие положения:

1. Метаболическая активность жировой ткани при осложненном ожирении проявляется инсулино- и лептинорезистентностью, неспецифическим субклиническим воспалением и прогрессирует с повышением артериального давления, гликемии и массы тела.

2. Эндотелиальная дисфункция характерна для всех форм осложненного ожирения и подтверждается как лабораторными маркерами, так и результатами функциональной холодовой пробы, коррелирует с основными метаболическими характеристиками.

3. Снижение вариабельности ритма сердца и вегетативной реактивности при осложненном ожирении связано с ростом инсулинорезистентности, а выраженность вегетативных нарушений - со степенью эндотелиальной дисфункции.

4. Комплексное 6-месячное воздействие, включающее рациональное питание, адекватную физическую нагрузку, применение препаратов лизиноприла и метформина приводит к положительной динамике показателей АД, гликемии, массы тела и липидного спектра, а условием восстановления функции эндотелия у данной категории пациентов является достижение целевых значений АД, гликемии и снижение массы тела на 5% от исходной.

Эти положения подтверждены материалами исследования, изложенными в главах 3, 4 и 5.

Цель исследования обозначена как изучение функционального состояния эндотелия и вегетативных нарушений при «осложненном ожирении» и оценка динамики выявленных изменений после лечения.

Задачи, поставленные автором для достижения цели, логично вытекают из неё, сформулированы четко, логически обоснованно и полностью согласуются с названием темы диссертационной работы.

Представленная диссертация выполнена на достаточном клиническом материале: в исследование включены 66 человек с ожирением в комбинации с артериальной гипертензией, или гипергликемией, или их сочетанием.

Работа оформлена по традиционному плану, в соответствии с рекомендациями ВАК. Для решения заявленных задач избраны современные и инновационные (включая авторские) методы, позволившие получить убедитель-

ные доказательства правомерности авторской концепции и сформулировать ёмкие по сути и практически важные итоговые положения.

Работа выполнена на высоком методическом уровне с включением в исследование каждого пациента 10 гормонально-метаболических показателей и расчетных индексов, отражающих роль каждого в развитии ожирения и его осложнений, 22 биохимических и 42 инструментальных показателей (у 27 пациентов – дважды: исходно и через 6 месяцев лечения).

Считаю необходимым подчеркнуть, что автором выполнены не только исследования ставшие «рутинными» в разработке данной проблемы (уровни лептина, инсулина, адипонектина, микроальбуминурии, васкулоэндотелиального фактора роста, эндотелина-1, фактора Виллебранда; кардиоинтервалография), но и несомненно инновационные (определение растворимых рецепторов к лептину и авторский метод исследования ЭД на основе вейвлет-анализа колебаний кожной температуры), завершившиеся поиском и установлением корреляционных связей.

Достаточная численность сформированных групп пациентов и адекватная цели и задачам исследования статистическая обработка полученных данных с использованием параметрических и непараметрических методов позволяет считать обобщения автора достоверными и убедительными.

Основные научные положения, выносимые на защиту, согласуются с целью, поставленными и успешно реализованными автором задачами, и полностью отражают содержание выполненной диссертационной работы. Выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, изложены последовательно и логично вытекают из полученных результатов.

Личный вклад автора в проведенное исследование заключается в разработке концепции и протокола научно-исследовательской работы, определении цели и задач; автором лично создана база данных, проведены инструментальные (включая авторские) исследования и статистическая обработка полученных результатов; анализ и обобщение полученных результатов работы, положенных в основу выводов.

Достоверность и новизна положений, выводов и рекомендаций

Несомненный интерес и научную новизну представляют данные о состоянии здоровья пациентов с «осложненным ожирением», характеризующимся различным сочетанием компонентов метаболического синдрома. В

основе дисфункций большинства параметров исследовавшихся систем лежит не вариант «осложненного ожирения», а наличие лептино- и инсулинорезистентности и их взаимосвязи со степенью абдоминального ожирения, уровнем гликемии и неспецифическими факторами воспаления. Выраженность эндотелиальной и вегетативной дисфункций связана между собой и с параметрами инсулинорезистентности и не зависит от ряда «стандартных» компонентов метаболического синдрома.

Впервые для исследования функции эндотелия при ожирении применена инновационная методика вейвлет-анализа колебаний кожной температуры, оценивающая состояние сосудистого тонуса в условиях холодной пробы (получено 3 патента на изобретения) и свидетельствующая о нарушении механизмов вазодилатации. Правомерность использования данного метода подтверждается тремя патентами и установлением статистически более значимых связей с общепринятыми биохимическими маркерами эндотелиальной дисфункции: микроальбуминурией, васкулоэндотелиальным фактором роста и уровнем эндотелина-1.

Показано, что комплексная терапия способствовала снижению массы тела, улучшению показателей липидного спектра, нормализации гликемии и уровня АД, однако достижение положительной динамики показателей эндотелиальной дисфункции по результатам функциональной холодной пробы возможно лишь у лиц, достигших целевых показателей гликемии, артериального давления и массы тела.

Новизна работы также подтверждается поддержкой ГРАНТами РФФИ 14-04-96027, РФФИ 10-04-96103-р_урал_a, РНФ 14-15-00809.

На основании выполненной работы сделано обоснованное заключение о необходимости выполнения анализа вариабельности ритма сердца у пациентов с «осложненным ожирением», применения метода вейвлет-анализа колебаний кожной температуры в качестве достоверного метода диагностики и мониторинга дисфункции эндотелия как основы дальнейшей коррекции выявленных нарушений и оценки динамики под влиянием лечения.

Таким образом, с учетом вышеизложенного, считаю, что положения, выводы, рекомендации характеризуются новизной и достаточно убедительно обоснованы.

Оценка практической значимости

Полученные в данной работе результаты и положения имеют важное значение для практической медицины. Автором разработан и представлен доступный клинической практике комплексный подход к диагностике и лечению пациентов с «осложненным ожирением». Показано значение расчетного индекса свободного лептина для диагностики лептинрезистентности при ожирении. Выявлено снижение variability ритма сердца при осложненном ожирении, характерное для автономной кардиальной нейропатии. Апробирована новая методика диагностики и мониторинга нарушения функции эндотелия при использовании вейвлет-анализа колебаний кожной температуры с проведением холодовой пробы, установлены статистические связи между лабораторными и расчетными показателями ЭД. Автором продемонстрировано, что варианты ожирения, ассоциированные с артериальной гипертензией или метаболическим профилем, сопровождаются развитием эндотелиальной и вегетативной дисфункции, но не различаются по степени их выраженности.

В представленной работе сделан акцент на необходимости достижения целевых значений гликемии, АД и редукции массы тела $\geq 5\%$, приводящих к регрессу показателей эндотелиальной дисфункции.

Содержание диссертации, ее завершенность, публикации автора в научной печати

Диссертационная работа Лоран Е.А. выполнена в традиционной манере и состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, списка литературы, который содержит 193 наименований работ, в том числе 98 отечественных и 95 иностранных. Текст работы, иллюстрированной 35 таблицами и 38 рисунками, размещен на 146 страницах формата А 4.

Во введении представлена актуальность изучаемой проблемы, четко обозначены цель, задачи исследования, научная новизна и практическая значимость работы. Обзор литературы всесторонен, аналитичен по форме и содержит в основе достаточное количество современных публикаций. Автором отражены современные представления о проблеме и установлены нерешенные вопросы.

Вторая глава представлена четко построенным дизайном, содержит подробную характеристику пациентов, тщательно подобранных при включении

в данное исследование с указанием критериев исключения. Выбор диагностических методов корректен, современен и соответствует поставленным задачам исследования.

Результаты собственных исследований представлены в трех главах (3, 4, 5) с детальным описанием полученных результатов, выявленных зависимостей и тенденций. Изложение материала грамотное, последовательное. Работа иллюстрирована достаточным количеством таблиц и рисунков. Каждая глава заканчивается кратким резюме, облегчающим восприятие материала.

В заключительной части диссертационной работы проанализированы основные взаимосвязи, сопоставленные с результатами созвучных исследований других авторов, и оценены условия эффективности комплексной (с дифференцированным включением метформина и лизиноприла) терапии пациентов с «осложненным ожирением». Выводы и практические рекомендации логично вытекают из предыдущего текста работы, соответствуют поставленным задачам и полностью отражают актуальность и практическую ценность проведенного исследования.

Автореферат в полной мере отражает содержание диссертации. Оформление диссертации и автореферата соответствует требованиям соответствующего государственного стандарта.

Автором опубликовано 26 научных работ, в том числе 8 – в изданиях, рекомендованных Всероссийской аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для размещения материалов диссертационных исследований, 3- в журналах, индексируемых SCOPUS.

В целом оценка работы положительная, принципиальных замечаний нет, однако встречаются досадные упущения технического характера при оформлении отдельных таблиц и недостаточная конкретизация практических рекомендаций.

Подчёркивая эрудицию автора в изучаемой проблеме и её знания в области внутренних болезней, отмечая добросовестность в сборе, обработке и осмыслении материала, не умаляя достоинств этой многоплановой работы, полагаю возможным задать автору несколько вопросов, возникших при прочтении диссертации:

1. Сколько из 43 обследованных женщин находились в периоде менопаузального перехода? (Нередко встречающийся у них дефицит эстрадиола мог отрицательно сказаться на функции эндотелия).

2. Чем объясняется малая представительность в первой группе мужчин при исследовании у них уровня адипокинов, а также достоверно более низкий уровень инсулинемии, индекса НОМА-IR и СКФ в 1-й группе («гипергликемия»: $10,6 \pm 2,5$ мкМЕ/мл; $2,7 \pm 1,4$; $86,8 \pm 13,3$ мл/мин/1,73), чем во 2-ой («гипертония»: $19,7 \pm 9,6$ мкМЕ/мл; $4,5 \pm 2,1$; $97,6 \pm 15,8$ мл/мин/1,73)?

3. Почему для коррекции артериального давления и обменных нарушений были выбраны лизиноприл и метформин?

4. Назначались ли пациентам статины? Если нет, то почему (все пациенты основной группы имели дислипидемию)?

5. Какие параметры Вы расценивали как показатели хронического воспаления, характерного для «осложненного ожирения»?

Поставленные вопросы носят частный, в чём-то дискуссионный характер и не умаляют достоинств обсуждаемой работы.

Учитывая практическую значимость и реальность внедрения результатов диссертационного исследования в повседневную клиническую практику, считаю целесообразным их оформление в пособие для врачей-терапевтов, кардиологов и эндокринологов «Диагностика и коррекция эндотелиальной дисфункции у пациентов с осложненным ожирением».

Заключение

Диссертационная работа Лоран Евгении Александровны «Эндотелиальная дисфункция и вегетативные нарушения у пациентов с осложненным ожирением и эффективность терапевтического вмешательства», выполненная под научным руководством д.м.н., профессора Смирновой Елены Николаевны, является самостоятельной завершённой научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача внутренних болезней – выявление особенностей вегетативных нарушений и дисфункции эндотелия при «осложненном ожирении» и установление условий эффективности дифференцированного терапевтического вмешательства. По актуальности решаемой научной задачи, объёму представленного материала, адекватному методическому обеспечению, новизне полученных результатов и степени их практической значимости, диссертационная работа Лоран Евгении Александровны

полностью соответствует требованиям, предъявляемым ВАК Министерства Образования РФ к кандидатским диссертациям - пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ № 335 от 21 апреля 2016 года), а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 - внутренние болезни.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук, профессор кафедры

факультетской терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО

«Уральский государственный медицинский университет»

Минздрава России  Дмитриев Анатолий Николаевич

20.10.2017

Подпись д.м.н., профессора Дмитриева А.Н.

заверяю

Начальник УК ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава

России

 Петренюк Владимир Дмитриевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 620219, г. Екатеринбург, ул. Репина, дом 3.

Тел.: 8(343)214-86-52

Факс: 8(343) 371-00-64

e-mail: usma@usma.ru