

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Муха Натальи Вячеславовны «Патогенетические механизмы поражения сердечно-сосудистой системы при диабетическом кетоацидозе», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 — патологическая физиология

Актуальность темы диссертационной работы

Диссертационная работа Муха Н.В. посвящена актуальной проблеме современной фундаментальной медицины - механизмам поражения сердечно-сосудистой системы при диабетическом кетоацидозе. Важность исследования обусловлена тяжестью течения и высокой смертностью в общей структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов с сахарным диабетом. Острые осложнения диабета, на фоне которых происходит множество метаболических изменений в миокарде, приводят к снижению сократительной способности миокарда, являются индукторами аритмий, в том числе жизнеугрожающих.

Нередко исход патологии определяется состоянием и глубиной патофизиологических изменений сердечно-сосудистой системы, которые при диабетическом кетоацидозе изучены недостаточно. Кетоацидоз неизбежно повреждает разнообразные структуры системы как макро-, так и микрогемодинамики, сосудистую стенку, эндотелиоциты, форменные элементы крови, белковый и ферментный состав плазмы. Это сопровождается выходом в кровоток разнообразных медиаторов и сигнальных молекул, что приводит к функциональным нарушениям: активации тромбоцитарного гемостаза, повреждению миокарда, прочих жизненноважных органов и изменениям микроциркуляции. Тем не менее, сохраняются пробелы в современных представлениях о патогенезе ремоделирования сосудистого русла различного уровня, механизмах межклеточных взаимодействий в зависимости от наличия острого осложнения сахарного диабета - кетоацидоза. В целом закономерности изменений состояния сердечно-сосудистой системы, возникающие в результате диабетического кетоацидоза, выяснены в недостаточной мере и требуют дальнейшего изучения.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна диссертации не вызывает сомнений и состоит в том, что диссертантом разработана концептуальная модель патогенеза патогенетических закономерностей поражения сердечно-сосудистой системы при диабетическом кетоацидозе. Автор демонстрирует расстройства микроциркуляции, нарушение эндотелиальной функции, сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, повышение уровня НЭЖК с развитием синдрома нарушения их утилизации, изменения в системе АТФ-АДФ-АМФ, нарушение состава высших жирных кислот липидов сыворотки у данной когорты пациентов во взаимосвязи с кардиогемодинамическими (функциональными) расстройствами при сахарном диабете в зависимости от компенсации углеводного обмена и тяжести диабетического кетоацидоза.

Приоритетом работы стала разработка критериев прогнозирования острой метаболической кардиопатии на основании лабораторных и инструментальных исследований, проведенных в период острой декомпенсации сахарного диабета.

Значимость полученных данных для патологической физиологии и медицины в целом.

Теоретическая значимость полученных результатов заключается в том, что автором расширены научные знания о патогенезе поражения сердечно-сосудистой системы при диабетическом кетоацидозе с учетом закономерностей изменений эндотелиальной функции, нарушений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, увеличения уровня НЭЖК в сыворотке крови и дисбаланса в системе адениловых нуклеотидов, а также нарушением жирно-кислотного состава липидов сыворотки при диабетическом кетоацидозе.

Практическая значимость работы обоснована тем, что, во-первых, разработана модель прогнозирования желудочковых тахикардий и острой метаболической кардиопатии. Во-вторых, сформулированные автором практические рекомендации позволят скорректировать тактику ведения пациентов при острой декомпенсации сахарного диабета: выявлять группу риска по развитию желудочковых нарушений ритма сердца и острой метаболической кардиопатии, тем самым предотвращать развитие фатальных событий.

Полученные данные значительно расширяют современные представления о механизмах изменений состояния сердечно сосудистой системы при диабетическом кетоацидозе, позволяют понять роль степени повреждения эндотелия в патогенезе сдвигов гемодинамики и гемостаза.

Сформулированные в работе положения и практические рекомендации внедрены в работу терапевтического отделения ГУЗ «Городская клиническая больница №1» г. Читы, используются в учебном процессе на кафедрах терапии ФПК и ППС, пропедевтики внутренних болезней, госпитальной и факультетской терапии, патологической физиологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Степень обоснованности научных положений и достоверность полученных результатов

Обоснованность и достоверность каждого из 5 выносимых на защиту положений, 10 выводов и практических рекомендаций обеспечиваются выборкой из 204 пациентов с сахарным диабетом 1 типа в совокупности с хорошо спланированным дизайном и полной клинической характеристикой больных и представляет собой результат решения актуальной проблемы прогнозирования ремоделирования левого желудочка.

Исследование проведено по плану, отвечающему современным научным требованиям. Представленная выборка пациентов, инструментальные и лабораторные методы исследования являются достаточными для решения поставленных задач, формулировки выводов и рекомендаций. Выполнено комплексное обследование включенных больных, состоящее из тщательного анализа жалоб, анамнезов жизни и настоящей болезни; объективного обследования, проведения ряда общепринятых лабораторных и инструментальных исследований; современных инструментальных (эхокардиография, ЛДФ-метрия) и лабораторных (исследование жирно-кислотного состава липидов сыворотки крови; энергетического обмена мембран эритроцитов (АТФ, АДФ, АМФ) и плазмы крови (НЭЖК и глицерол); нитроксидпродуцирующей функции эндотелия в плазме крови (NO_2 , NO_3 и NO_x); маркеров эндотелиальной функции: эндотелин-1, активность фактора Виллебранда, десквамированные эндотелиоциты; степени и скорости агрегации тромбоцитов (спонтанная, АДФ-индуцированная) методик. Отмечается

высокий методический уровень проведенных исследований, проанализировано достаточное количество фактического клинического материала.

Проведенная статистическая обработка материала осуществлена при помощи современных математических аналитических программ. Выносимые на защиту положения в полной мере обоснованы автором.

Выводы, соответствуют поставленной цели и задачам исследования, вытекают из содержания работы и достаточно аргументированы. Практические рекомендации могут быть использованы в клинической практике. Работа апробирована на конференциях разного уровня.

По материалам диссертации опубликовано 51 научная работа, из которых 13 - журнальные статьи, в изданиях, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов докторских диссертаций., получено 2 свидетельства регистрации программы для ЭВМ. Объем рукописи соответствует требованиям к научно-исследовательским работам.

Автореферат оформлен согласно требованиям Высшей аттестационной комиссии Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Его содержание соответствует основным положениям диссертации.

Содержание и оформление диссертации

Диссертация Муха Н.В. выполнена в традиционном стиле, на высоком методическом уровне. Работы изложена на 379 страницах и состоит из введения, обзора литературы, характеристики методов исследования, 10 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 222 работы отечественных и 237 зарубежных авторов; иллюстрирована 74 таблицами и 22 рисунками.

Цели и задачи исследования соответствуют теме представленной диссертации, сформулированным выводам, полностью достигнуты.

Обзор литературы изложен на 67 страницах и посвящен подробному описанию патогенеза диабетического кетоацидоза. В нем отражены современные сведения отечественных и зарубежных авторов о механизмах изменений сердечно-сосудистой системы при данном поражении. Определены недостатки и пробелы в имеющихся взглядах на патофизиологию указанной проблемы.

При оценке методологического подхода исследования, следует отметить разумную комплексность изучения общепринятых клинических показателей, характеризующих состояние при диабетическом кетоацидозе. Достоверность представленных в работе данных подтверждается достаточным объемом проведенных исследований, использованием современных методов статистической обработки полученных результатов. Обследование больных осуществлялось комплексно, в разные сроки и с различной тяжестью кетоацидоза, что позволяет проследить течение ряда патофизиологических процессов в динамике.

В 3 главе рассматриваются патогенетические механизмы поражения сердца при диабетическом кетоацидозе.

В 4 главе характеризуются вариабельность и нарушения ритма сердца при диабетическом кетоацидозе.

В 5 главе автор приводит закономерности изменений микроциркуляции при диабетическом кетоацидозе. Автор логично выделяет наиболее интересные и значимые параметры микрокровотока.

6 и 7 главы посвящены изменениям показателей энергетического обмена и эндотелиальной дисфункции в динамике диабетического кетоацидоза.

В 8 и 9 главах отражены механизмы изменений показателей фракционный состав жирных кислот в липидах сыворотки крови и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при диабетическом кетоацидозе.

В каждой главе рассматриваются патогенетические связи изученных лабораторных и инструментальных показателей, применяется корреляционный анализ.

Значительный интерес представляет глава 10, посвященная прогнозированию риску поражения сердечно-сосудистой системы при диабетическом кетоацидозе.

11 глава посвящена обсуждению полученных и литературных данных. Следует указать, что данный раздел написан с высокой степенью научной доказательности, умением обобщать и анализировать как собственный фактический материал, так и сведения современной отечественной и зарубежной литературы, что позволило разработать уникальную схему патогенеза поражения сердечно-сосудистой системы при диабетическом кетоацидозе.

10 выводов представляют основные результаты исследования.

Оценивая положительно диссертационную работу Муха Н.В., необходимо высказать ряд вопросов:

Вопросы:

1. В какие сроки от начала госпитализации изучалась вариабельность сердечного ритма с использованием коротких записей кардиоинтервалов и мониторинг ЭКГ по Холтеру?
2. Как автор интерпретирует снижение мощности колебаний в дыхательном диапазоне при спектральном анализе сердечного ритма в сочетании с увеличением выраженности дыхательных вариаций при вейвлет-анализе лазерной доплеровской флоуметрии?

Заключение

Представленная Муха Натальей Вячеславовной диссертация является исследованием патогенетических механизмов поражения сердечно-сосудистой системы при диабетическом кетоацидозе.

Указанная область исследования соответствует формуле специальности 14.03.03 – патологическая физиология, а именно п.2 «изучение общих патогенетических механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенного фактора, в том числе механизмов формирования патологических систем и нарушений информационного процесса, обуславливающих развитие заболеваний», п.3 «изучение общих патогенетических механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенного фактора, в том числе механизмов формирования патологических систем и нарушений информационного процесса, обуславливающих развитие заболеваний» и п. 5 «изучение механизмов, лежащих в основе различных исходов и осложнений болезни; анализ причин развития неполного выздоровления и формирования на этой основе последующего состояния предболезни».

Таким образом, диссертация Н.В. Муха на тему: «Патогенетические механизмы поражения сердечно-сосудистой системы при диабетическом кетоацидозе» по специальности 14.03.03 – «патологическая физиология» соответствует требованиям п. 9 Положения «О порядке присуждения ученых

