

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора  
Чесниковой Анны Ивановны на кандидатскую диссертацию  
Веклича Андрея Станиславовича «Острая декомпенсация хронической  
сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа: факторы  
риска и особенности развития», представленную на соискание ученой  
степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология

### **Актуальность темы диссертационного исследования.**

В настоящее время в мировой популяции распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) и сахарного диабета (СД) достигает высоких цифр. ХСН рассматривается некоторыми авторами, как глобальная пандемия современного мира. Согласно данным отечественных эпидемиологических исследований ХСН официально диагностирована у 7% населения, что составляет 7,9 млн. человек, при этом на тяжелую ХСН III-IV функционального класса (ФК) приходится 2,1% (2,4 млн. человек).

Сахарный диабет 2 типа - заболевание с абсолютной географической распространенностью. Согласно данным Международного общества по изучению СД численность больных СД в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза.

Развитие ХСН у больных СД 2 типа и наоборот является актуальной проблемой современной медицины, так как сочетанное развитие и прогрессирование этих заболеваний способствует не только усугублению степени структурно-функционального поражения сердца, почек, головного мозга, магистральных артерий и микроциркуляторного русла, но и ухудшает качество жизни пациентов, увеличивая риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смерти.

Данные литературы свидетельствуют об увеличении риска сердечно-сосудистой смертности на 25% при наличии у пациента ХСН и СД 2 типа. Malmberg К. с соавт. утверждают, что риск смертельного исхода при сочетании СД и симптоматической ХСН увеличивается у женщин в 1,98 раз, а у мужчин в 1,28 раз. Каждая четвертая госпитализация с острой декомпенсацией сердечной недостаточности (ОДСН) среди больных ХСН становится фатальной.

Вопросы возникновения ОДСН у больных СД 2 типа изучены недостаточно, а полученные данные противоречивы. Так, частота встречаемости СД 2 типа среди больных с ОДСН варьирует в широких пределах от 12 до 50%. Ряд авторов утверждают, что ОДСН у больных СД 2 типа связана с острой декомпенсацией углеводного обмена – диабетическим кетоацидозом на фоне некорректной антидиабетической терапии или инфекций. Другие исследователи предполагают, что микрососудистые осложнения СД 2 типа, такие как диабетическая нефропатия, могут быть причиной ОДСН. Имеются сведения о том, что сопутствующая СД 2 типа коморбидная патология является ведущей причиной декомпенсации ХСН. При этом представлены убедительные аргументы, что ОДСН у больных СД 2 типа сопровождается увеличением риска неблагоприятных событий. Результаты И.Г. Починка с соавт. показали, что у данной категории больных относительный риск (ОР) смертельных исходов увеличивается в 1,7 раз во время госпитализации по поводу ОДСН, и в 1,3 раза – в течение ближайших 5 лет после выписки.

Информация о фенотипе и особенностях течения ОДСН у больных СД 2 типа также носит дискуссионный характер. Не вызывает сомнений тот факт, что ОДСН характеризуется более тяжелым течением у больных с нарушениями углеводного обмена преимущественно с выраженными проявлениями диастолической дисфункции левого желудочка (ДД ЛЖ). Тем не менее, как предполагает ряд авторов, состояние систолической функции ЛЖ зависит от определенного спектра коморбидной патологии: у больных после инфаркта миокарда может быть низкая фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ), у пациентов с СД 2 типа без ИБС в анамнезе, с ожирением, хронической обструктивной болезнью легких, анемией чаще определяется сохраненная ФВ ЛЖ, у больных хронической болезнью почек (ХБП) отмечается, как сохраненная, так и низкая ФВ ЛЖ.

ХБП является частым заболеванием, сопровождающим ХСН, и встречающимся у 30-50% больных. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у больных ХСН принято расценивать как формирование

кардиоренального синдрома II типа. В тоже время частота развития диабетической нефропатии наблюдается у 70% больных СД 2 типа. Механизмы влияния ренальной дисфункции на возникновение и прогрессирование недостаточности кровообращения достаточно хорошо изучены. Тем не менее, остаются нерешенными вопросы, которые связаны с ранней диагностикой не только клубочковых, но и канальцевых нарушений, диагностическими значениями натрийуретических пептидов (НУП) у больных с ОДСН, которые увеличиваются при наличии ХБП даже без ХСН, что требует их пересмотра у данной категории больных.

Известно, что анемия часто сопровождает ХСН и развивается у больных с диабетической нефропатией. Тем не менее, генез анемии, степень тяжести и вклад ее в развитие ОДСН у больных ХСН и СД 2 типа в анамнезе изучены недостаточно. Еще меньше информации о распространенности, диагностических критериях и взаимосвязи латентного железодефицита с риском развития ОДСН у больных СД 2 типа. В последние годы получены новые сведения о противопоказаниях и показаниях к использованию терапии, обеспечивающей коррекцию анемии и латентного железодефицита, которые следует внедрить в реальную клиническую практику с учетом этих критериев.

Таким образом, актуальность и перспективность диссертационной работы несомненны. Определение факторов риска развития ОДСН у больных СД 2 типа, изучение закономерностей ее возникновения и течения, в том числе при наличии ХБП, анемии и латентного железодефицита, позволит оптимизировать подходы к ранней диагностики не только ОДСН, но и поражения органов-мишеней, что обеспечит своевременную коррекцию терапии и улучшит прогноз пациентов.

**Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций.** Обоснование научных положений, формулировка выводов и практических рекомендаций аргументируется точно выверенным, логичным в соответствие с гипотезой исследования, определением основной цели и

задач исследования, которые позволили всесторонне осветить тему диссертационной работы.

Для реализации поставленных целей и задач был разработан дизайн исследования, отличительной особенностью которого стало выделение трех субанализов с определенными критериями включения и невключения, благодаря которым автор смог нейтрализовать ряд факторов, которые бы могли повлиять на результат исследования и дать ложноположительные или ложноотрицательные данные. Кроме того, такой подход к планированию и проведению исследования позволил сделать аргументированное заключение о механизмах формирования и особенностях течения ОДСН не только при СД 2 типа в анамнезе, но и на фоне диабетической болезни почек, анемии и латентного железодефицита.

О достаточном объеме включенных в исследование пациентов свидетельствует корректный расчет объема выборки с помощью специальных онлайн-калькуляторов. Всего автором обследовано 263 пациента с ОДСН, которые впоследствии, согласно выбранным критериям включения и невключения были разделены в зависимости от коморбидной патологии. В первый субанализ было включено 98 пациентов с ОДСН, которые были разделены на группы в зависимости от наличия или отсутствия СД 2 типа; во второй субанализ – 125 пациентов с ОДСН на фоне ХСН и СД 2 типа в анамнезе, среди которых было выделено две группы в зависимости от наличия или отсутствия ХБП. Железодефицитная анемия или анемия хронических состояний стали критериями деления пациентов на группы для третьего субанализа, который включал 47 обследуемых с ОДСН, ХСН и СД 2 типа в анамнезе.

Адекватный цели и задачам выбор диагностических методик позволил диссертанту сделать аргументированные выводы и практические рекомендации. В диссертационной работе использовались не только традиционные методы диагностики ОДСН, СД 2 типа, ХБП, анемии, такие как эхокардиография, определение N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (Nt-proBNP) в крови, расчет СКФ, но и

инновационные методики, включающие определение в крови цистатина С и расчет СКФ с учетом его концентрации для оценки клубочковой фильтрации почек, определение уровня липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, в крови для оценки состояния канальцевого аппарата почек, ферритина, коэффициента насыщения трансферинем для выявления латентного железодефицита, проведение неинвазивной ангиографии с целью изучения состояния артериальной стенки на фоне ОДСН. Для оценки клинического состояния больных с ОДСН диссертант использовал три валидированные шкалы гипоперфузии и застоя.

Статистическая обработка материала проведена с использованием современных программ, выбранные методы подобраны корректно, что отражает достоверность полученных результатов и выводов.

**Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций.** Все этапы от планирования до статистической обработки материалов диссертационной работы выполнены корректно в соответствии с тематикой работы, поставленными целью и задачами, что позволило диссертанту получить аргументированные научные положения, выводы и практические рекомендации.

В диссертационной работе подтверждена высокая распространенность СД 2 типа, составляющая 48,0%, ХБП, составляющая 47,9%, анемии, составляющая 29,8% среди больных с ОДСН. При этом автор одним из первых показал, что у больных с ОДСН и СД 2 типа с высокой частотой выявляется латентный железодефицит - в 51,5%, который наряду с преимущественно железодефицитной анемией умеренной степени тяжести приводит к более тяжелому течению острого состояния и увеличивает ОР развития декомпенсации в 2,9 раза. Более того, в работе наглядно продемонстрировано, что анемия и латентный железодефицит действуют еще более агрессивно при сочетании с поражением органов-мишеней. Так, наличие гипертрофии левого желудочка у больных с анемией увеличивает ОР развития ОДСН в 1,8 раза, наличие ХБП – в 1,7 раза, при увеличении

экскреции альбумина/белка с мочой  $>30$  мг/г – в 5,7 раза, при канальцевой дисфункции – в 2,4 раза, при увеличении жесткости аорты – в 3,5 раза.

Диссертантом также установлено, что помимо известных факторов, риск развития ОДСН у больных с СД 2 типа связан и с дополнительными факторами риска. Так наличие бронхиальной астмы в анамнезе у больных СД 2 типа и ХСН увеличивает ОР – в 7,8 раза, желудочковых нарушений ритма III градации по Lowne – в 1,9 раза, индекс массы тела  $> 30$  кг/м<sup>2</sup> – в 1,6 раза, при наличии скорости пульсовой волны в аорте  $> 7,8$  м/с – в 2,5 раза, при наличии С-реактивного белка выше 10 мг/л – в 1,4 раза, применение препаратов сульфаниламочевина — в 1,8 раза, при наличии гипогликемий в анамнезе – в 3,1 раза, а при достижении целевого уровня HbA1c до госпитализации ОР снижается на 38%.

В работе подтверждено, что ОДСН на фоне СД 2 типа, в том числе при наличии ХБП и анемического синдрома, оцененная, как по выраженности клинической симптоматики, признаков гипоперфузии и застоя, так и по уровню Nt-proBNP, была статистически значимо более тяжелой, чем у больных без нарушений углеводного обмена, и характеризовалась преимущественно гемодинамическим типом «влажный/теплый», фенотипом с промежуточной или сохраненной фракцией выброса левого желудочка, более выраженными диастолической дисфункцией и гипертрофией левого желудочка. Но, кроме этого, диссертант продемонстрировал, что такое утяжеление состояния привело к увеличению потребности в пероральной диуретической терапии и продолжительности лечения.

Перспективным направлением работы А.С. Веклич следует считать как разработку новых диагностических критериев клубочковой и канальцевой дисфункций почек, так и определение диагностических значений Nt-proBNP у больных ОДСН и СД 2 типа при наличии ХБП. Диссертант установил, что частота регистрации ренальной дисфункции очень переменчива, зависит от критериев ее определения. Классические критерии позволяют верифицировать ХБП в более низком проценте случаев, в то время как применение методики определения цистатина С и расчет СКФ,

основанный на концентрации цистатина С, значимо увеличивает частоту диагностики ХБП, а при комбинации различных методов, в том числе с использованием показателей канальцевой дисфункции, частота верификации ХБП увеличивается практически в 2 раза.

Известно, что ренальная дисфункция является самостоятельным триггером увеличения НУП без поражения сердца, что предопределяет и более высокие их значения для диагностики ОДСН при наличии ХБП. Использование в работе ROC-анализа позволило определить, что уровень Nt-proBNP > 1289 пг/мл является диагностическим критерием ОДСН при наличии ХБП у больных ХСН и СД 2 типа в анамнезе.

**Оценка практической значимости.** Автор на основании полученных выводов рекомендует выявлять и корректировать не только традиционные, но и дополнительные модифицируемые факторы риска с целью предупреждения ОДСН у больных СД 2 типа, особенно в условиях коморбидной патологии.

В практических рекомендациях автор указывает, что для диагностики ренальной дисфункции недостаточно традиционных методов, поэтому предлагается использовать более точные маркеры нарушений клубочковой фильтрации и канальцевого аппарата почек, такие как СКФ, основанная на показателе цистатина С, и определение в крови концентрации липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов.

Для профилактики гипердиагностики ОДСН у пациентов с диабетической нефропатией рекомендуется расценивать значение Nt-proBNP > 1289 пг/мл, как диагностическое для верификации ОДСН.

Отличительной особенностью работы стало высокая частота выявления не только анемии, но и латентного железодефицита у лиц с ОДСН и СД 2 типа, что позволило диссертанту рекомендовать методики, направленные на ранее выявление данных состояний, с целью своевременной их коррекции и предупреждения прогрессирования ХСН.

**Содержание диссертации и ее завершенность.** Диссертант Веклич А.С. использовал классическую схему написания работы. Работа включает

пять глав, которые содержат обзор литературы по теме исследования, материалы и методы, применяемые в исследовании, две главы, посвященные анализу полученных результатов и глава с обсуждением результатов. В заключении представлены выводы и даны практические рекомендации.

Объем работы – 177 страниц текста. Часть результатов исследования представлена в виде 6 рисунков и 38 таблиц. Список литературы составил 275 источников: 231 источник – иностранная литература, 44 – данные отечественных авторов.

Полученные в ходе исследования результаты были представлены на Европейских конгрессах по сердечной недостаточности, внутривузовских конференциях. По теме исследования опубликовано 9 научных работ, в том числе 4 статьи, входящие в список ВАК при Минобрнауки РФ и базу Scopus.

Содержание автореферата, соответствует основным положениям диссертации.

Замечаний к работе нет.

В порядке дискуссии возникают следующие вопросы:

1. Как Вы считаете, каковы механизмы повышения НУП при ОДСН на фоне диабетической нефропатии?

2. Какое значение имеет выявление латентного железодефицита у пациентов с ОДСН на фоне СД 2 типа и ХБП?

**Заключение.** Диссертация Веклича Андрея Станиславовича на тему «Острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа: факторы риска и особенности развития», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Козиоловой Натальи Андреевны, является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, решающей актуальную научную задачу кардиологии - изучение основных закономерностей формирования острой декомпенсации сердечной недостаточности у больных ХСН и СД 2 типа, в том числе при развитии ХБП, анемии и латентного железодефицита. Работа имеет научную новизну и большое практическое значение. Диссертация полностью соответствует требованиям п.9-14 «Положения о присуждении



ученых степеней», утвержденное постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции постановления Правительства РФ от 11.09.2021 г. № 1539), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Веклич Андрей Станиславович заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Профессор кафедры внутренних болезней №1  
федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения  
высшего образования «Ростовский  
государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, доктор медицинских  
наук (научная специальность 3.1.20.  
Кардиология), профессор

Анна Ивановна Чесникова

«01» декабря 2021г.

Место работы: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 344022, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, 29.

Телефон: +7(863)250-42-00, email: okt@rostgmu.ru

веб-сайт: <http://www.rostgmu.ru>

Подпись доктора медицинских наук, профессора А.И. Чесниковой заверяю

Ученый секретарь ученого совета  
федерального государственного  
бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования  
«Ростовский государственный  
медицинский университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации,  
доктор медицинских наук, доцент



Наталья Германовна Сапронова