

ОТЗЫВ

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

Актуальность темы диссертационного исследования.

Острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ОДСН) проявляется нестабильностью гемодинамики и системной задержкой жидкости в организме, что приводит к значимому ухудшению прогноза жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). С одной стороны, ОДСН в эволюции течения ХСН рассматривается как один из периодов ее течения, с другой стороны, — это резкое ухудшение прогноза жизни, которое может стать фатальным для больного. Повторные госпитализации по поводу ОДСН прогрессивно ухудшают прогноз жизни и значимо повышают риски сердечно-сосудистой и общей смертности. Каждый четвертый больной с ХСН госпитализируется повторно в течение 30 дней после выписки и прогноз жизни остаётся значимо худшим в течение последующих 100–180 дней. В последнее время причинами декомпенсации становятся не только сердечно-сосудистые причины, но и обострение течения несердечно-сосудистой этиологии ХСН.

Сахарный диабет 2 типа при ХСН как причина прогрессирования заболевания встречается до 50% случаев. Наличие СД 2 типа приводит к более тяжелому течению ХСН, увеличивая как число госпитализаций, связанных с ОДСН, так и смертельных исходов среди больных. Наличие не только СД 2 типа, но и коморбидность при ХСН является ведущей причиной значимого ухудшения прогноза жизни пациентов с ХСН. Независимо от наличия одного сахарного диабета 2 типа или комбинации его с поражениями других органов мишеней позволяет говорить о повышении риска формирования ОДСН.

При сахарном диабете 2 типа наиболее часто встречается поражение почек, что позволяет говорить о сочетании ХСН и хронической болезни почек (ХБП), как наиболее частой комбинации патологических процессов у пациентов с ХСН. Данная комбинация ускоряет сердечно-сосудистый континуум и повышает риски формирования ОДСН. Проблема диагностики ХСН и ОДСН в этой ситуации осложняется тем, что при ренальной дисфункции увеличение концентрации натрийуретических пептидов (НУП) диагностируется даже при отсутствии СН. Параллельно нет четкого

алгоритма диагностики ХБП при ХСН, что требует поиска новых методов более ранней диагностики поражения почек. Еще менее изученным вопросом остается изменение функций канальцевого аппарата почек у больных ОДСН и СД 2 типа, что может быть, как триггером декомпенсации недостаточности кровообращения, так и ее проявлением.

У пациентов с ХСН часто триггером формирования ОДСН является анемический синдром. В последнее время появились работы по изучению рисков ОДСН при латентном железодефиците. Оба состояния (анемия и железодефицит) относятся к существенным факторам прогрессирования СН. Распространенность этих состояний у больных с ХСН и СД 2 типа крайне вариабельна: анемия встречается от 9 до 70% случаев, латентный железодефицит – от 37 до 80%, что определяет актуальность исследования данных состояний среди популяции пациентов с ХСН в РФ. Нет окончательного ответа о весомости рисков формирования тяжелой анемии, существует ли зависимость между латентным железодефицитом и анемическим синдромом при ХСН. Не определены диагностические критерии латентного железодефицита у больных с ОДСН, особенно в условиях нарушений углеводного обмена. Представленные данные в исследовательской практике носят противоречивый характер.

Отсутствие эффективного контроля за этиологией ХСН становится основной причиной ремоделирования сердечно-сосудистой системы у больных ОДСН на фоне СД 2 типа. Формирование ОДСН у данной категории пациентов может проявляться различными сценариями: от низкой до сохраненной фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) с формированием гипертрофии левого желудочка и без нее с высокой частотой диастолической дисфункции левого желудочка. Нет данных по состоянию артериальной стенки при ОДСН у полиморбидного пациента.

Формирование популяции пациентов с ХСН, имеющих полиморбидный фон, создает социально-экономическую проблему для государства, так как данная категория больных имеет высокий риск прогрессирования ХСН, ее декомпенсации, высокого числа повторных госпитализаций и смертности. Выбранная Веклич А.С. тема диссертационного исследования – актуальная задача кардиологии, изучение которой, позволило автору выявить новые триггерные факторы риска развития ОДСН у больных СД 2 типа и ХСН, определить дополнительные патогенетические механизмы ее возникновения, предложить закономерности ее формирования и показать вклад ХБП, анемии и латентного железодефицита в прогрессировании ХСН в условиях дисгликемии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций.

Исследование посвящено изучению триггеров формирования ОДСН у больных ХСН и СД 2 типа при наличииотягощающих факторов: ХБП, анемии и латентного железодефицита. Цель сформулирована корректно, в соответствии с актуальностью задач исследования, основной гипотезой и степенью разработанности темы работы.

Реализация поставленной цели произведена на основе грамотно сформулированных задач исследования, точно выбранного дизайна с учетом критериев включения и невключения, использования современных методов обследования, рационального применения статистических подходов к обработке клинического материала. Дизайн исследования демонстрирует объем реализации поставленных в исследовании цели и задач.

Исследование представлено как клиническое выборочное одномоментное скрининговое исследование с созданием выборки пациентов с ОДСН 263 пациента и проведением трех субанализов с учетом коморбидной патологии. С учетом критериев включения и невключения в первый субанализ было включено 98 пациентов с ОДСН, которые были разделены на группы в зависимости от наличия/отсутствия СД 2 типа. Во втором субанализе было 125 больных с ОДСН и СД 2 типа, которые были разделены на две группы в зависимости от наличия ХБП. В третий субанализ было включено 47 пациентов с ОДСН и СД 2 типа, деление которых на две группы произведено по признаку наличия/отсутствия анемии.

До начала проведения работы автором получено одобрение локального этического комитета ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России. Добровольное информированное согласие подписано каждым пациентом до включения в исследование. Конфликт интересов в работе отсутствует.

Объем выборки проведенного исследования неслучаен, обоснован расчетом с использованием современных статистических калькуляторов.

Полученные выводы, полностью соответствуют результатам исследования, отражают смысл, поставленных цели и основных задач.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций.

Новизна диссертационного исследования включает в себя фрагмент, посвященный оценке поражения клубочкового и канальцевого аппарата почек в зависимости от выбора метода его определения. Параллельно проведен анализ по определению диагностического значения N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (Nt-

proBNP) у больных ОДСН и СД 2 типа при наличии ХБП. Автор показал, что максимальная частота верификации ренальной дисфункции определяется у 52,0% пациентов с ОДСН при использовании комбинации диагностических критериев: скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73м², рассчитанная по цистатину С в сыворотке крови, и липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL) >106 нг/мл. Значение NT-proBNP для диагностики ОДСН у больных СД 2 типа и ХБП рассчитан выше рекомендуемых диагностических значений и превышает порог 1289 пг/мл.

Диссертант в работе подтвердил высокую распространенность СД 2 типа, ХБП, анемии и латентного железодефицита у больных с ОДСН. Наличие представленных состояний приводят к более тяжелому ее течению, которое характеризуется преобладающим гемодинамическим типом «влажный/теплый», промежуточной или сохраненной ФВ ЛЖ, более выраженными диастолической дисфункцией, гипертрофией ЛЖ, миокардиальным стрессом и артериальной жесткостью.

В работе А.С. Веклич представулены традиционные и нетрадиционные триггеры развития ОДСН, которые взаимосвязаны с наличием комплекса коморбидной патологии. У больных на фоне ХБП наряду с известными триггерами развития ОДСМН, автор выделяет дополнительные триггеры формирования данного состояния: инсульт, транзиторная ишемическая атака, гипогликемии в анамнезе, анемия, латентный железодефицит, гиперкалиемия >5 ммоль/л.

Диссертационная работа определяет расчет отношения шансов развития ОДСН в зависимости от наличия изучаемых триггеров, поражения органов-мишеней и коморбидной патологии, что позволяет конкретизировать практические рекомендации для практикующего врача кардиолога.

Оценка практической значимости работы.

На основании полученных результатов исследования автором определены традиционные и нетрадиционные триггеры развития ОДСН у больных СД 2 типа, такие как женский пол, ожирение, атеросклероз периферических артерий, ХБП и очень высокая экскреция белка с мочой, анемия и латентный железодефицит, бронхиальная астма в анамнезе, увеличение активности неспецифического воспаления, модифицируемые из которых, подлежат коррекции с целью предотвращения ОДСН.

Автор диссертационной работы обращает внимание, что ошибки в выборе антидиабетической терапии и лечении ХСН могут быть также факторами риска ОДСН. Высокая частота применения блокаторов кальциевых каналов и использование препаратов сульфаниламочевин

(глибенкламид), не рекомендованных для лечения ХСН и СД 2 типа при ХСН стали причинами ее прогрессирования.

В качестве раннего маркера поражения почек автор рекомендует использовать не только критерии KDIGO, но и определение концентрации цистатина С в сыворотке крови с последующим расчетом СКФ, основанной на данном показателе. Кроме того, как было показано в работе, определение концентрации NGAL является дополнительным маркером ранней канальцевой дисфункции, требующей диагностики и коррекции.

Высокая практическая значимость работы определяется установлением порога концентрации Nt-proBNP >1289 пг/мл для диагностики ОДСН у больных ХБП на фоне СД 2 типа с чувствительностью метода – 64% и специфичностью – 93%.

Автор показал необходимость диагностики и коррекции анемии, латентного железодефицита у больных ХСН и СД 2 типа, поскольку эти состояния увеличивают ОШ ОДСН в 2,4 и 2,9 раза соответственно.

Содержание диссертации и ее завершенность.

Диссертант А.С. Веклич использовал классическую схему написания диссертационной работы. Объем диссертации 175 страниц машинописного текста, включая 6 рисунков и 38 таблиц.

Титульный лист, оглавление, список сокращений и список литературы оформлены автором, согласно существующим требованиям. В списке литературы числится 269 источников, из которых 39 - данные отечественных авторов.

Введение представляет собой изложение актуальности, степени разработанности темы. В этом разделе автор определяет основную цель, гипотезу и задачи исследования, представляет научную новизну и практическую значимость работы. Отдельным пунктом выделены положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы полностью раскрывает актуальность исследования, показывает спектр дискуссионных вопросов и нерешенных проблем по теме диссертации. В списке литературы, анализ которой представляет диссертант, давность литературных источников и публикаций, в большинстве своем, не превышает 5-летней давности.

Во второй главе представлен дизайн исследования, определены используемые критерии включения и невключения в зависимости от цели субанализа, к которому они относятся. В этой главе дана характеристика всех больных, включенных в исследование, а также пациентов, распределенных в каждый субанализ. Автор подробно описал применяемые методы диагностики заболеваний и состояний, изучаемых в исследовании, а

также методики обследования больных, необходимые для реализации поставленных задач. В полном объеме в диссертации представлены методы статистической обработки полученных результатов.

Третья и четвертая главы посвящены анализу полученных данных. В третьей главе автор продемонстрировал факторы риска, закономерности и особенности развития ОДСН у больных СД 2 типа. В третьей главе диссертант проанализировал вклад ХБП, анемии и латентного железодефицита в формировании ОДСН, определил новые диагностические критерии НУП при наличии ренальной дисфункции.

В главе «Обсуждение» проведен сравнительный анализ собственных результатов работы с данными исследований других авторов. При расхождении полученных результатов при сравнении автор пытается дать аргументированный ответ и показать причины несоответствия полученных сведений к ранее представленным в литературе.

Заключением диссертации является формулировка основных выводов работы и представление практических рекомендаций.

Результаты диссертационной работы ранее были представлены на международных конгрессах, а также отечественных форумах. По результатам исследования опубликовано 9 научных работ, из них 4 статьи входят в список ВАК при Минобрнауки РФ и в базу Scopus.

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертации.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. При знакомстве с диссертацией возникли следующие вопросы уточняющего характера:

1. Можно ли рассматривать гипертриглицеридемию как фактор риска ОДСН?
2. По Вашему мнению: Какая шкала оценки застоя является наиболее чувствительной в плане формирования ОДСН?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Веклича Андрея Станиславовича на тему «Острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа: факторы риска и особенности развития», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология, является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Козиоловой Натальи Андреевны, решающей актуальную задачу кардиологии – оптимизация диагностики и определение закономерностей развития острой декомпенсации

сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа в условиях полиморбидности. По своей актуальности, объему исследования, глубине изложения и высокой степени научно-практической значимости диссертация Веклича Андрея Станиславовича полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, в редакции постановления Правительства Российской Федерации №1024 от 28 августа 2017 года, а ее автор заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Доктор медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой госпитальной терапии
и общей врачебной практики
им. В.Г. Вогралика Федерального
государственного бюджетного
общеобразовательного учреждения
высшего образования
«Приволжский исследовательский
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Игорь Владимирович Фомин

Дата 30.11.21



Подпись доктора медицинских наук Фомина И.В. заверяю:
Ученый секретарь Ученого Совета ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ

Д.б.н.

Наталья Николаевна Андреева

Место работы: Федеральное государственное бюджетное
общеобразовательное учреждение высшего образования «Приволжский
исследовательский медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 603005, РФ, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1.
Телефон: +78314390943, email: rector@pimunn.ru
веб-сайт: <http://www.pimunn.ru>