

Утверждаю

Директор
Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Томский национальный
исследовательский
медицинский центр
Российской академии наук»

доктор биологических наук,
профессор, чл.-корр. РАН
В.А. Степанов



«25» ноября 2021

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Веклича Андрея Станиславовича на тему «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 и связь ее с планами развития медицинской науки и здравоохранения.

Настоящее исследование посвящено изучению факторов риска, вопросов ранней диагностики и закономерностей развития острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности на фоне сахарного диабета 2 типа в условиях множественной коморбидной патологии. В работе представляются данные о распространенности и влияния хронической болезни почек, анемии и латентного железодефицита на развитие и прогрессирование острой декомпенсации кровообращения при сахарном диабете 2 типа, которые требуют особого внимания клиницистов вследствие негативного вклада на прогноз и продолжительность жизни больных.

Известно, что распространенность хронической сердечной недостаточности неуклонно возрастает, а сахарный диабет стал

неинфекционной эпидемией, что ставится актуальной проблемой не только для эндокринологов, но и кардиологического сообщества.

Но нерешенными остаются вопросы частоты встречаемости и влияния коморбидной патологии, контроля гликемии крови, терапии сердечной недостаточности и сахароснижающих препаратов на риски развития и прогрессирования острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности, которые требуют поиска ответов.

В настоящее время ведется дискуссия о рейтинге и наличии новых дополнительных факторов риска острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа, особенно при наличии различных фенотипов хронической сердечной недостаточности в анамнезе. С одной стороны, сахарный диабет 2 типа ассоциирован с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, факторами риска которой становятся преимущественно факторы метаболического профиля, с другой стороны, сахарный диабет 2 является предиктором развития инфаркта миокарда, что ведет к формированию хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка, факторами риска которой становятся факторы, характерные для ишемической болезни сердца. Соответственно и возникновение, и течение острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа будет зависеть от наличия и тяжести коморбидной патологии.

Распространенность хронической болезни почек, диагностика которой традиционно строится на снижении фильтрационной функции почек и увеличения экскреции альбумина с мочой, достигает 30-50% среди пациентов с хронической сердечной недостаточностью, увеличиваясь при наличии сахарного диабета 2 типа. Однако данных о взаимосвязи канальцевых нарушений почек с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности особенно у больных сахарным диабетом 2 типа недостаточно, а имеющиеся сведения противоречивы.

Клинические рекомендации по ведению пациентов с сердечной недостаточностью устанавливают конкретный уровень натрийуретических пептидов для диагностики острой декомпенсации недостаточности кровообращения. Но в рекомендациях и, соответственно, реальной клинической практике не учитываются данные многочисленных источников, утверждающих, что уровень натрийуретических пептидов повышается для диагностики острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности при хронической болезни почек, более того, их концентрация увеличивается при нарушении фильтрационной функции почек даже при отсутствии сердечной недостаточности.

В последнее время появились сведения о высокой распространенности анемии и латентного железодефицита при возникновении острой декомпенсации кровообращения, а также влиянии их на прогноз. Остаются неясными вопросы в этом аспекте о характере и тяжести анемического синдрома, методе определения железодефицита при хронической сердечной недостаточности, взаимосвязь этих состояний с поражением органов-мишеней.

Таким образом, проблема выявления и коррекции традиционных и определения дополнительных факторов риска, установления клинических особенностей и вариантов поражения органов-мишеней у больных острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности на фоне сахарного диабета 2 типа и другой коморбидной патологии является актуальной задачей для кардиологического сообщества, решение которой сможет улучшить прогноз пациентов с недостаточностью кровообращения, снизив риски неблагоприятных исходов.

Тема диссертации утверждена на заседании Ученого Совета педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 05.12.2019г.

Работа выполнялась в рамках комплексной темы научно-исследовательских работ с присвоением номера государственной регистрации.

Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Автор показал, что в развитии острой декомпенсации сердечной недостаточности у больных с сахарным диабетом 2 типа принимают участие не только традиционные, но новые дополнительные факторы риска, такие как женский пол, бронхиальная астма в анамнезе, увеличение активности неспецифического воспаления, гипогликемии в анамнезе, гиперкалиемия более 5 ммоль/л, ошибки в тактике ведения больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа очень высокого сердечно-сосудистого риска.

В работе доказано более тяжелое течение острой декомпенсации сердечной недостаточности на фоне сахарного диабета 2 типа, как по клиническим данным, характеризующимся более выраженным нарастанием симптомов и признаков застоя и гипоперфузии с использованием и оценкой трех валидизированных шкал, так и по увеличению концентрации в крови N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида. При этом острая декомпенсация сердечной недостаточности при сахарным диабетом 2 типа была представлена преимущественно фенотипами с промежуточной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка.

Отличительной инновационной особенностью диссертация является тот факт, что автор не только продемонстрировал высокую частоту встречаемости хронической болезни почек у больных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности и сахарным диабетом 2 типа, но и определил значимость различных методов в оценке, как фильтрационной, так и канальцевой функций почек, а также предложил новый диагностический критерий для N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида при возникновении острой недостаточности

кровообращения при наличии ренальной дисфункции – 1289 пг/мл и выше, позволяющий обеспечить раннее выявление этого прогностически неблагоприятного острого состояния.

Автором в работе доказано, что не только анемия, представленная преимущественно, как железодефицитная, но и латентный железодефицит, оцененный по новым критериям Европейского общества кардиологов, и встречающийся более, чем у 50% больных при острой декомпенсации сердечной недостаточности, увеличивает относительный риск ее развития в 2,9 раза.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций.

Обоснованность полученных научных результатов и выводов в диссертационном исследовании подтверждается грамотным расчетом необходимой выборки больных для исследования, достаточным объемом включенных в работу пациентов, которые были обследованы с использованием, как традиционных, так и дополнительных лабораторно-инструментальных методов исследования. Достоверность результатов аргументируется высоким уровнем статистической обработки материала.

Автором проведено клиническое выборочное одномоментное скрининговое исследование с проведением трех субанализов с учетом коморбидной патологии и определением критериев включения и невключения для каждого из них. В условиях кардиологического стационара было обследовано 263 пациента с острой декомпенсацией сердечной недостаточности. Обследование включенных больных проводилось в течение 24 – 48 часов с момента поступления в стационар.

Согласно критериям включения и невключения в исследование, для первого субанализа последовательно было зарегистрировано 98 пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности, которые в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета 2 типа СД 2 типа были разделены на 2 группы: в первую группу был включен 51 (52,0%) больной с

острой декомпенсации сердечной недостаточности без нарушений углеводного обмена, во вторую группу – 47 человек (48,0%), у которых был верифицирован сахарный диабет 2 типа в анамнезе.

Для выполнения второго субанализа, согласно критериям включения и невключения, было обследовано 125 больных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности и сахарным диабетом 2 типа в анамнезе, которые были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия хронической болезни почек: в первую группу было включено 43 (34,4%) больных, у которых была верифицирована ренальная дисфункция, во вторую группу – 82 (65,6%) пациента при отсутствии диагностических критериев хронической болезни почек.

В третий субанализ вошло 47 больных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности и сахарным диабетом 2 типа в анамнезе, которые в зависимости от наличия или отсутствия железодефицитной анемии или анемии хронических состояний были разделены на 2 группы: согласно критериям включения и невключения в первую группу было включено 33 (70,2%) больных без признаков анемического синдрома, во вторую группу – 14 (29,8%) пациентов, у которых была верифицирована анемия.

В соответствии с поставленными задачами для верификации острой декомпенсации сердечной недостаточности проводилась клиническая оценка типичных симптомов и признаков с использованием шкал, определяющих наличие гипоперфузии и застоя, таких как шкала CCS, Orthodema, шкала клинической оценки застоя консенсусного документа HFA, определялся уровень Nt-proBNP в сыворотке крови с учетом наличия фибрилляции предсердий и возраста больных, выполнялась эхокардиография с определением фракции выброса левого желудочка и других структурно-функциональных показателей сердца.

Для верификации хронической болезни почек помимо традиционных критериев KDIGO (2012) определяли концентрацию цистатина С в сыворотке крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации, наличие канальцевых

нарушений определялось по концентрации липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов в крови.

Железодефицит верифицировали при уровне ферритина <100 нг/мл или ферритин 100-299 нг/мл в сочетании с коэффициентом насыщения трансферрина $<20\%$.

Использование методики неинвазивной артериографии позволило определить функциональное состояние артериальной стенки, определить наличие артериальной жесткости.

Все вышеперечисленные методики позволили реализовать поставленные в исследовании задачи.

Статистическая обработка материала, полученного в ходе исследования, соответствует всем современным требованиям и подтверждает достоверность полученных выводов и практических рекомендаций.

Значимость для медицинской науки и практики полученных автором диссертации результатов. В диссертационном исследовании А.С. Веклича инновационным направлением работы является определение закономерностей развития и течение острой декомпенсации сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа в условиях множественной коморбидной патологии, типичной, как для больных с недостаточностью кровообращения, так и для пациентов с нарушениями углеводного обмена. Как сахарный диабет 2 типа, так и хроническая болезнь почек, анемия и латентный железодефицит увеличивают относительный риск развития острой декомпенсации сердечной недостаточности и приводят к более тяжелой клинической картине с более выраженным признакам гипоперфузии и застоя при наличии преимущественно сохраненной и промежуточной фракции выброса левого желудочка.

С практической точки зрения значимость работы заключается в том, что автор рекомендует с целью предупреждения развития острой декомпенсации сердечной недостаточности у больных хронической

сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа контроль как традиционных, так и выявленных в исследовании дополнительных факторов сердечно-сосудистого риска, своевременное и адекватное лечение коморбидной патологии.

В работе продемонстрированы возможности верификации хронической болезни почек у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности на фоне сахарного диабета 2 типа не только с помощью классических (KDIGO), но и новых методов, таких как определение уровня цистатина С и расчет скорости клубочковой фильтрации по его уровню, определение концентрации липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, для определения канальцевых нарушений.

В целях профилактики гипердиагностики острой декомпенсации сердечной недостаточности и определения показаний к госпитализации у больных хронической болезнью почек на фоне сахарного диабета 2 типа рекомендуется расценивать значение NT-proBNP > 1289 пг/мл, как диагностическое для острой декомпенсации сердечной недостаточности у данной категории больных.

Личный вклад автора.

Автор самостоятельно провел анализ литературы по теме работы, совместно с научным руководителем разработал гипотезу, цель, задачи и дизайн исследования. Диссертант самостоятельно проводил отбор больных с учетом установленных критериев включения и невключения. Сбор жалоб и анамнеза, полное клиническое обследование больных, интерпретация лабораторных и инструментальных исследований автором выполнены самостоятельно, каждому включенному пациенту лично проводил ангиографию с последующей интерпретацией результатов.

Систематизация и статистическая обработка полученных материалов позволили представить результаты исследования, сделать выводы и дать практические рекомендации.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Результаты диссертационного исследования внедрены и используются в работе кардиологического отделения ГБУЗ ПК «ГКБ им. М.А. Тверье», а также терапевтических отделений ГБУЗ ПК «ПККГВВ». Материалы работы могут быть использованы в обучении студентов, ординаторов и аспирантов на кафедре «Пропедевтики внутренних болезней №2» ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России.

Характеристика публикаций автора по теме диссертации.

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, в том числе 4 статьи, входящие в список ВАК при Минобрнауки РФ и в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Соответствие автореферата диссертации основным положениям, изложенным в диссертации. Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями, предъявляемыми ВАК к авторефератам кандидатской диссертации, содержит все основные этапы работы и дает четкое представление о выполненном исследовании.

Замечания к работе.

Принципиальных замечаний по диссертации Веклича Андрея Станиславовича нет.

Заключение

Диссертационная работа 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, выполненная под руководством научного руководителя доктора медицинских наук, профессора Козиоловой Натальи Андреевны, является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, решающей актуальную научную задачу

кардиологии – совершенствование ранней диагностики острой декомпенсации сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне множественной коморбидной патологии.

Работа полностью соответствует требованиям п.9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, в действующей редакции предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Веклич А.С. заслуживает ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на заседании отделения патологии миокарда НИИ кардиологии Томского НИМЦ, протокол № 9, от 25.11.2021 г.

Заведующий отделением
патологии миокарда
Научно-исследовательского
института кардиологии
Федерального государственного
бюджетного научного
учреждения «Томский
национальный
исследовательский медицинский
центр Российской академии
наук»
доктор медицинских наук,
профессор

подпись

Гарганеева Алла
Анатольевна

(шифр специальности 14.01.05)

Подпись

Гарганеева А.А. заверяю.

Ученый секретарь Томского НИМЦ
кандидат биологических наук
Ирина Юрьевна Хитринская



подпись

25.11.2021 г.

дата

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Адрес: 634009, Томская область, г. Томск, ул. Кооперативный переулок, д.5.
Телефон (3822)511039, e-mail: center@tnimc.ru, web-сайт: http://tnimc.ru/