

«Утверждаю»

Директор
ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
Минздрава России,
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор
Н. Г. Мокрышева



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Гражданкиной Дарьи Владимировны на тему: «Оценка значения факторов, ассоциированных с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при сахарном диабете 2-го типа», представленной к официальной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20. – Кардиология, 3.1.19. – Эндокринология

Актуальность темы исследования

Во всем мире продолжается неуклонный рост заболеваемости сахарным диабетом (СД) 2-го типа. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных СД 2-го типа в 2-3 раза превышает таковой в общей популяции. Инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, ХСН, острые сердечно-сосудистые события являются главными причинами смерти больных СД 2-го типа [Дедов И. И., Шестакова М.В. и соавт., 2021].

На сегодняшний день важное значение приобретает не только лечение больных СД 2-го типа с уже установленными ССЗ и ХСН, но и первичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений, предотвращение развития застойной сердечной недостаточности. Поэтому необходима оптимизация подходов к обследованию больных СД 2-го типа, направленная на раннее выявление высокого риска неблагоприятных исходов.

Сахарный диабет 2-го типа является многофакторным хроническим прогрессирующим заболеванием. Инсулинорезистентность, являющаяся главным патогенетическим фактором развития СД 2-го типа, взаимосвязана с артериальной гипертензией, дислипидемией и приводит к развитию ССЗ, фиброзу миокарда и ХСН. Нарастающая дисфункция β -клеток у больных СД 2-го типа требует назначения инсулинотерапии, повышающей риск гипогликемии и вариабельности гликемии в течение дня.

Изменения структуры и функции сердца у больных СД 2-го типа могут появляться у больных СД 2-го типа при отсутствии симптомов и признаков ХСН. С другой стороны, одышка, учащенное сердцебиение и усталость, являющиеся характерными симптомами ХСН, у больных СД 2-го типа могут быть обусловлены декомпенсацией углеводного обмена, наличием автономной нейропатии, хронической передозировкой инсулина в связи с отсутствием должного самоконтроля и неправильной техникой инъекций.

Исследования с высоким уровнем доказательности подтверждают целесообразность использования мозгового натрийуретического пептида и его N-концевого предшественника (NT-proBNP) для диагностики ХСН при наличии у больного одышки, утомляемости, учащенного сердцебиения или признаков сердечной недостаточности. Появляются убедительные данные о прогностическом значении NT-proBNP в различных когортах больных СД 2-го типа. Ожирение, часто сочетающееся с СД 2-го типа и являющееся его важнейшим фактором риска, ассоциировано со снижением уровня NT-proBNP.

Недостаточно исследовано значение NT-proBNP в комбинации с клиническими, биохимическими, гормональными и функциональными параметрами больных СД 2-го типа трудоспособного возраста без явных признаков сердечной недостаточности. Диссертационное исследование Гражданкиной Дарьи Владимировны, направленное на раннюю оценку риска неблагоприятных исходов у больных СД 2-го типа, актуально в связи с

появлением новых классов антигипергликемических препаратов с доказанным кардиопротективным и нефропротективным эффектом.

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

На основании данных, полученных в ходе длительного ($8,8 \pm 0,7$ года) периода наблюдения за больными СД 2 типа, выявлены неблагоприятные сердечно-сосудистые события (12 летальных исходов, из них 10 – от ССЗ, 5 случаев инфаркта миокарда, 9 случаев экстренной реваскуляризации миокарда, 4 случая ОНМК, 4 госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН), а также определена их частота, которая составила 38,6 %. При проведении сравнительного анализа исходных клинико-лабораторных и эхокардиографических параметров у больных СД 2-го типа с наличием и отсутствием отдаленных неблагоприятных исходов выявлено, что важное значение для их развития имеют не только длительный стаж диабета, наличие атеросклеротических ССЗ и повышение суточной альбуминурии, но и увеличение NT-proBNP, что подтверждает основную гипотезу исследования. Кроме того, выявлено, что повышение коэффициента вариации гликемии в течение дня имеет взаимосвязь с неблагоприятными исходами у больных СД 2-го типа через $8,8 \pm 0,7$ года наблюдения.

В результате логистического регрессионного анализа определено, что повышение уровня NT-proBNP и CV гликемии, характеризующего вариабельность гликемии в течение дня, увеличение размера левого предсердия и уменьшение дистанции, пройденной в ходе теста 6-минутной ходьбы являются важными факторами развития отдаленных неблагоприятных исходов у больных СД 2-го типа.

Впервые установлено, что увеличение исходного уровня NT-proBNP вместе с исходным повышением индекса массы тела и индекса массы миокарда левого желудочка через $8,8 \pm 0,7$ года наблюдения определяют наличие диастолической дисфункции левого желудочка, вызывающей

повышение давления наполнения левого желудочка и развитие ХСН с сохраненной фракцией выброса.

Значимость полученных результатов для медицинской науки и практики

Результаты диссертационного исследования Гражданкиной Д.В. могут быть рекомендованы к внедрению в практическое здравоохранение. Разработаны две модели прогнозирования отдаленных неблагоприятных исходов у больных СД 2-го типа. Первая модель включает оценку уровня NT-proBNP, определение размера левого предсердия и дистанции, пройденной в ходе теста 6-минутной ходьбы. Вторая модель основана на определении коэффициента вариации гликемии в течение дня, размера левого предсердия и толерантности к физической нагрузке по результатам теста 6-минутной ходьбы. Обе модели прогнозирования неблагоприятных исходов в отдаленном периоде наблюдения у больных СД 2-го типа запрограммированы в виде калькуляторов в программе Microsoft Excel. Это позволяет автоматически рассчитать риск развития отдаленных неблагоприятных исходов у конкретного больного СД 2-го типа при вводе значений указанных показателей в соответствующие ячейки. Таким образом, возможно выявление больных СД 2-го типа, которым необходимо рано назначать антигипергликемические препараты (ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1), снижающие риск НССС. Автором предложены рекомендации, включающие определение уровня NT-proBNP для прогнозирования развития диастолической дисфункции левого желудочка и ХСН с сохраненной фракцией выброса в отдаленном периоде наблюдения.

Основные положения и выводы диссертации могут быть рекомендованы для использования в учебном процессе на профильных кафедрах для студентов медицинских вузов, ординаторов, в рамках

постдипломного образования. Перспективой для дальнейших исследований на основании результатов диссертационной работы Гражданкиной Д.В. является оценка влияния терапии новыми классами антигипергликемических препаратов на формирование структурных и функциональных изменений сердца, изменение уровня NT-proBNP и других биомаркеров у больных СД 2-го типа.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов, практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Выводы и положения, выносимые на защиту, практические рекомендации логично вытекают из поставленной цели, задач и полученных результатов исследования.

Выводы, полученные автором в диссертационной работе, подтверждены результатами крупных международных исследований последних лет. Гражданкиной Д.В. использованы информативные методы исследования, соответствующие поставленной цели и задачам. Достоверность полученных результатов подтверждается полнотой клинико-лабораторного и инструментального обследования больных СД 2-го типа, длительным периодом наблюдения. Проведен глубокий статистический анализ полученных результатов с применением метода логистической регрессии, позволившим выявить наиболее значимые факторы и их комбинации, взаимосвязанные с развитием отдаленных неблагоприятных исходов у больных СД 2-го типа. Выбор статистических методов адекватен поставленной цели и задачам исследования.

Диссертационная работа Гражданкиной Д.В. выполнена на кафедре эндокринологии ФГБОУ ВО Новосибирского государственного медицинского университета Минздрава России под руководством профессора Александра Аристарховича Демина – члена правления Российского кардиологического общества, почетного кардиолога РКО (2018 г.) и профессора Ирины Аркадьевны Бондарь – члена правления Российской

ассоциации эндокринологов, главного эндокринолога Сибирского федерального округа, лауреата премии Правительства РФ (2012 г.). Оба научных руководителя ведут научные исследования, посвященные отдаленным неблагоприятным сердечно-сосудистым исходам у больных СД 2-го типа.

Содержание диссертационной работы и ее оформление

Диссертация изложена на 140 страницах, состоит из введения, обзора литературы, характеристики больных, дизайна и методов исследования, главы результатов собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала.

Оформление диссертации соответствует современным требованиям. Работа иллюстрирована достаточным количеством таблиц и рисунков, которые облегчают восприятие объемного материала. Список литературы состоит из 34 отечественных и 159 зарубежных источников литературы. Более 80 % из них опубликованы в течение последних пяти лет.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

Внедрение основных результатов исследования и конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

По результатам исследования опубликовано 11 научных работ, в том числе 7 статей - в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных журналов для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, из них 4 статьи в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus, PubMed).

Основные результаты, положения и выводы диссертации представлены в виде докладов и обсуждены на Российских междисциплинарных научно-

практических конференциях.

Результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе на кафедре эндокринологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в практической работе отделений эндокринологии и кардиологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Государственной Новосибирской областной клинической больницы».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Гражданкиной Дарьи Владимировны на тему: «Оценка значения факторов, ассоциированных с развитием отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, при сахарном диабете 2 типа», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20. – Кардиология и 3.1.19. – Эндокринология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненного автором исследования решена актуальная научная задача – выявление значимости повышения уровня NT-proBNP и коэффициента вариации гликемии в течение дня в комбинации с другими факторами для развития отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных сахарным диабетом 2 типа.

По своей актуальности, новизне, объему выполненных исследований, анализу доказательности полученных данных, научной и практической ценности выводов и практических рекомендаций, диссертация полностью соответствует требованиям Положения «О присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации N842 от 24 сентября 2013 г., предъявляемых к кандидатским диссертациям, а ее автор, Дарья Владимировна Гражданкина, заслуживает присуждения ученой

степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20. Кардиология и 3.1.19. Эндокринология.

Отзыв на кандидатскую диссертацию Гражданкиной Д.В. обсужден и одобрен на заседании Ученого совета ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России протокол №5 от 18 мая 2023г.

Главный научный сотрудник отдела кардиологии и сосудистой хирургии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, доктор медицинских наук

Бондаренко Ирина Зиятовна

Подпись д.м.н. Бондаренко И.З. заверяю,
Ученый секретарь ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, д.м.н.

Дзеранова Лариса Константиновна

« 19 » мая 2023 г.



федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Почтовый адрес: 117292, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д.11

Рабочий телефон: +7 (495) 500-00-90

E-mail: nmic.endo@endocrincentr.ru