

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Кашталапа Василия Васильевича на диссертацию Гражданкиной Дарьи Владимировны «Оценка значения факторов, ассоциированных с развитием отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при сахарном диабете 2-го типа», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20. Кардиология и 3.1.19. Эндокринология

### **Актуальность темы диссертационной работы.**

Несмотря на успехи в лечении, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются главной причиной смерти больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа. Распространенным осложнением СД 2-го типа является хроническая сердечная недостаточность (ХСН), которая диагностируется в 2-4 раза чаще у данной категории больных по сравнению с лицами без СД. Существует тесная взаимосвязь между гликемическим контролем, инсулинорезистентностью и риском развития ССЗ у больных СД 2-го типа.

На сегодняшний день представляется актуальным поиск предикторов неблагоприятных исходов у больных СД 2-го типа. В крупных исследованиях показано значение N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа (NT-proBNP) для прогноза неблагоприятных исходов у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН), после перенесенного острого коронарного синдрома. Обсуждаются перспективы использования NT-proBNP в качестве чувствительного инструмента стратификации сердечно-сосудистого риска у больных СД 2-го типа, как единственного показателя, или в комбинации с другими параметрами в многофакторных моделях прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных СД 2-го типа. Появляются новые данные о влиянии не только уровня гликированного гемоглобина, но и повышения вариабельности гликемии на развитие неблагоприятных исходов при СД 2-го типа. Развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных СД 2-го типа взаимосвязано со структурными и функциональными изменениями сердца: увеличением левого предсердия, гипертрофией левого желудочка, диастолической дисфункцией левого желудочка, которые могут быть выявлены при эхокардиографии на доклинической стадии ХСН.

Разработка моделей прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных СД 2-го типа, включающих NT-proBNP и другие клиничко-лабораторные и эхокардиографические параметры, необходима для изменения подходов к обследованию больных СД 2-го типа,

направленному на своевременное выявление пациентов высокого риска. Это определяет актуальность диссертационной работы.

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

В диссертационном исследовании Гражданкиной Д.В. показана высокая частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (инфаркта миокарда, экстренной реваскуляризации миокарда, ОНМК и госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН, смерти от любых причин), которая составила 38,6 % у больных СД 2-го типа трудоспособного возраста за период наблюдения  $8,8 \pm 0,7$  года.

Впервые разработаны две модели прогнозирования отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных СД 2-го типа с помощью метода логистической регрессии. Согласно данным первой модели, повышение уровня NT-proBNP в комбинации с увеличением размера левого предсердия и уменьшением дистанции, пройденной в ходе теста 6-минутной ходьбы, ассоциировано с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями у больных СД 2-го типа за длительный период наблюдения. Вторая модель логистической регрессии показывает взаимосвязь повышения коэффициента вариации гликемии в течение дня, увеличения размера левого предсердия и снижения толерантности к физической нагрузке по результатам теста 6-минутной ходьбы с отдаленными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями при СД 2-го типа. На основании разработанных моделей логистической регрессии составлены калькуляторы прогнозирования отдаленных неблагоприятных исходов у больных СД 2-го типа в программе Microsoft Excel, удобные для использования в клинической практике.

Показана ассоциация повышения исходного уровня NT-proBNP в сочетании с увеличением исходной массы тела и индекса массы миокарда левого желудочка с развитием диастолической дисфункции левого желудочка у больных СД 2-го типа через  $8,8 \pm 0,7$  года наблюдения, характеризующейся повышением давления наполнения левого желудочка и определяющей развитие ХСН с сохраненной фракцией выброса.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В проведенной работе всем больным СД 2-го типа проведено полное клинико-лабораторное и инструментальное обследование, которое включало определение уровня NT-proBNP, коэффициента вариации гликемии в течение дня, проведение теста 6-минутной ходьбы, эхокардиографию. Достоверность и обоснованность результатов проведенного исследования подтверждается

четким определением критериев включения и исключения, полнотой обследования больных СД 2-го типа, длительным периодом наблюдения. Автором лично проведено обследование больных СД 2-го типа, интерпретация лабораторных показателей и параметров эхокардиографического исследования, а также результатов статистической обработки данных. Основные результаты исследования получены при использовании современных компьютерных программ с применением методов многофакторного статистического анализа. Сформулированные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации полностью основаны на фактических данных, полученных в диссертационной работе.

### **Оценка содержания и завершенности диссертации**

Диссертация написана в традиционном стиле, изложена на 140 страницах машинописного текста, состоит из глав «Введение», «Обзор литературы», «Характеристика больных и методы исследования», «Результаты исследования», «Обсуждение полученных результатов», «Заключение», «Выводы», «Практические рекомендации», «Список сокращений и условных обозначений», «Список литературы» и «Список иллюстративного материала». Список литературы включает 188 источников, из них 32 российских и 156 зарубежных.

Во введении представлено обоснование выбора темы диссертационного исследования, выдвинута гипотеза о значимости повышения уровня N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа (NT-proBNP) у больных СД 2-го типа для развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Обзор литературы написан аналитически, затрагивая основные вопросы, касающиеся темы диссертации. Представлены данные о прогностическом значении NT-proBNP в различных когортах больных, о необходимости интерпретации уровня данного биомаркера ХСН с учетом других клинико-лабораторных данных. Показана взаимосвязь инсулинорезистентности, хронической гипергликемии и вариабельности гликемии с развитием атеросклеротических ССЗ и ХСНсФВ у больных СД 2-го типа. Рассмотрены исследования, показавшие взаимосвязь снижения толерантности к физической нагрузке с неблагоприятным прогнозом. Сделан акцент на современные особенности диагностики диастолической дисфункции ЛЖ, ее распространенность у больных СД 2-го типа и ассоциацию отдельных показателей диастолической функции ЛЖ с неблагоприятным прогнозом. В обзор литературы включено достаточное количество источников за последние 5 лет, что позволяет оценить современное состояние проблемы.

В главе «Характеристика больных и методы исследования» показаны критерии включения и исключения из исследования, представлен дизайн исследования. Подробно описана клиническая характеристика больных СД 2-го типа, включенных в исследование, лабораторные и функциональные методы исследования, методы статистического анализа данных.

В главе «Результаты исследования» последовательно раскрываются поставленные задачи. Представлены данные о больных СД 2-го типа на момент первичного обследования. Показана взаимосвязь повышения уровня NT-proBNP у больных СД 2-го типа со снижением толерантности к физической нагрузке, наличием атеросклеротических ССЗ, стажем сахарного диабета, а также с эхокардиографическими параметрами, характеризующими гипертрофию ЛЖ и систолическую функцию ЛЖ. Отдельно представлена оценка толерантности к физической нагрузке у больных СД 2-го типа по результатам теста 6-минутной ходьбы и выявлена комбинация факторов, взаимосвязанных с ее снижением: наличие и длительность ишемической болезни сердца, стаж сахарного диабета, увеличение размера левого предсердия и задней стенки ЛЖ, повышение уровня триглицеридов и снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации. Через  $8,8 \pm 0,7$  года наблюдения показана ассоциация исходного повышения уровня NT-proBNP с развитием отдаленных неблагоприятных исходов, включающих смерть от любых причин, госпитализации по поводу декомпенсации ХСН, инфаркт миокарда, экстренную реваскуляризацию по поводу нестабильной стенокардии, ОНМК. Другими исходными факторами, взаимосвязанными с развитием неблагоприятных исходов у больных СД 2-го типа оказались снижение толерантности к физической нагрузке по результатам теста 6-минутной ходьбы, длительность сахарного диабета и гипертонической болезни, повышение суточной альбуминурии, наличие ишемической болезни сердца, увеличение размера левого предсердия, повышение вариабельности гликемии в течение дня. Одним из значимых результатов является разработка моделей прогнозирования отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных СД 2-го типа. Автор показывает два новых подхода к оценке риска отдаленных неблагоприятных исходов у больных СД 2-го типа среднего возраста, не имеющих очевидных клинических проявлений ХСН на уровне III-IV функционального класса. Один из них основан на определении уровня NT-proBNP, оценке размера левого предсердия и дистанции, пройденной во время теста 6-минутной ходьбы, другой – на измерении коэффициента вариации гликемии в течение дня, определении размера левого предсердия и толерантности к физической нагрузке по результатам теста 6-минутной ходьбы. Далее в работе выявлено, что исходный уровень NT-proBNP

является значимым фактором, ассоциированным с наличием диастолической дисфункции ЛЖ у больных СД 2-го типа через 8,8 года наблюдения, особенно в комбинации с увеличением исходного индекса массы тела и индекса массы миокарда левого желудочка, то есть на основании комплексного обследования выделены наиболее значимые параметры, ассоциированные с развитием ХСНсФВ у больных СД 2-го типа.

Глава «Обсуждение полученных результатов» представлена последовательным сравнением собственных данных с результатами исследований других авторов. Проведен анализ проделанной работы, ограничений проведенного исследования и подчеркнута его актуальность в связи с появлением новых антигипергликемических препаратов, снижающих риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В заключении в кратком варианте представлены результаты диссертационного исследования, которые согласуются с целью и задачами, сформулированными во введении. Показано, что гипотеза о значении повышения NT-proBNP у больных СД 2-го типа для прогноза отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий подтверждена в работе. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из результатов проведенного диссертационного исследования.

### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Теоретическая значимость проведенного исследования заключается в совершенствовании подходов к обследованию больных СД 2-го типа для раннего выявления высокого риска неблагоприятных исходов на основании оценки клинических, гормональных, метаболических и эхокардиографических параметров. Практическая значимость диссертационной работы определяется возможностью прогнозирования риска отдаленных неблагоприятных исходов у больных СД 2-го типа среднего возраста в клинической практике и выявления пациентов, которые могут иметь наибольшую пользу от назначения новых классов антигипергликемических препаратов с доказанным влиянием на сердечно-сосудистые исходы.

Таким образом, результаты, полученные в диссертационном исследовании Гражданкиной Д.В., могут быть использованы в клинической практике эндокринологами и кардиологами, а также при проведении дальнейших научных исследований, оценивающих влияние комплекса биомаркеров сердечной недостаточности, показателей функции левого предсердия и диастолической функции левого желудочка на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных СД 2-го типа, получающих различные группы антигипергликемических препаратов.



## **Соответствие работы специальности**

Диссертационная работа Гражданкиной Д.В. полностью соответствует указанным специальностям 3.1.20. Кардиология и 3.1.19. Эндокринология.

В ходе рецензирования работы возникли вопросы непринципиального характера:

1. Как Вы полагаете, NT-proBNP – это маркер или фактор сердечно-сосудистого риска, проще говоря, имеются ли медикаментозные возможности коррекции его высокого уровня, или требуется коррекция причин, которые приводят к повышению NT-proBNP?
2. Почему фибрилляция предсердий выбрана в качестве критерия исключения?
3. В настоящее время появились новые классы лекарственных препаратов для профилактики неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Могло ли их активное использование гипотетически повлиять на частоту НССС в течение 8 лет?

## **Заключение**

Диссертация Гражданкиной Дарьи Владимировны на тему: «Оценка значения факторов, ассоциированных с развитием отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, при сахарном диабете 2-го типа», выполненная под руководством д.м.н., профессора Демина Александра Аристарховича, д.м.н., профессора Бондарь Ирины Аркадьевны, 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 содержится решение актуальной научной задачи, имеющей важное значение для кардиологии и эндокринологии – доказано, что повышение уровня NT-proBNP в комбинации с другими факторами является новым показателем риска отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при сахарном диабете 2-го типа и внедрение этого диагностикума необходимо для адекватного ведения больных сахарным диабетом 2-го типа.

Представленная диссертация по научной новизне, теоретической и практической значимости, объему выполненных исследований, полноте изложения и обоснованности выводов полностью соответствует требованиям

пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20 Кардиология и 3.1.19. Эндокринология.

### Официальный оппонент

Заведующий отделом клинической кардиологии  
федерального государственного бюджетного научного  
учреждения «Научно-исследовательский институт  
комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,  
доктор медицинских наук, доцент

Василий Васильевич Кашталап

Подпись д.м.н., доцента Кашталапа В.В. заверяю.  
Начальник отдела кадров НИИ КПССЗ

Ольга Анатольевна Терехова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний" (НИИ КПССЗ). Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6; тел: 8(3842) 643-308; e-mail: reception@kemcardio.ru.



« 29 » мая 2023 г.