

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук, профессора

Симоновой Галины Ильиничны

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

Серьезной проблемой мирового здравоохранения констатируется глобальное увеличение распространенности сахарного диабета (СД) 2 типа. СД 2 типа является многофакторным заболеванием, ассоциированным со значительным числом кардиометаболических нарушений, включая инсулинорезистентность, ожирение, артериальную гипертензию, нарушения липидного обмена и многие другие факторы, способствующие высокому распространению микрососудистых и макрососудистых осложнений, существенно увеличивающих кардиоваскулярную и общую смертность населения.

Актуальной задачей научных исследований и здравоохранения являются, как разработка и внедрение первичной профилактики диабета, так и совершенствование диагностических подходов, направленных на раннее выявление СД 2 типа среди населения, а также у лиц, относящихся к категориям высокого риска развития инфаркта миокарда, ишемического инсульта, ХСН.

В современной литературе широко обсуждается роль уровня N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа (NT-proBNP) для раннего выявления структурных и функциональных изменений сердца и определения прогноза развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Однако, практические рекомендации по использованию NT-proBNP для стратификации сердечно-сосудистого риска у больных СД 2 типа в настоящее время отсутствуют.

На протяжении многих лет обсуждается взаимосвязь качества контроля СД2, в частности, повышения гликированного гемоглобина у больных СД 2 типа с развитием атеросклероз ассоциированных заболеваний, ХСН, сердечно-сосудистой и общей смертности. Существуют убедительные данные о влиянии отрицательной «метаболической памяти» (сохранение эффекта неудовлетворительного гликемического контроля в прошлом у больных СД 2 типа) на развитие и прогрессирование макрососудистых осложнений. В клинических исследованиях все больше внимания уделяется повышению вариабельности гликемии как фактору риска сердечно-сосудистых осложнений. У здоровых людей показатели гликемии относительно стабильны, в то время как у больных СД с декомпенсацией углеводного обмена отмечаются их выраженные колебания в течение дня и в разные дни. Высокая вариабельность гликемии приводит к активации окислительного стресса и развитию факторов воспаления, ассоциированных с осложненным течением СД.

В диссертационной работе автором проведен анализ клинических, гормональных, биохимических и эхокардиографических параметров для прогноза отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у больных СД 2 типа, что имеет важное клиническое значение.

Общая методология и методы диссертационной работы

Рассматриваемое диссертационное исследование проведено в два этапа. На первом этапе в эндокринологическом и кардиологическом отделениях ГБУЗ НСО «Новосибирской государственной областной клинической больницы» обследовано 94 больных СД 2 типа в возрасте 40-65 лет с гипертонической болезнью, избыточной массой тела и ожирением. Стабильная ишемическая болезнь сердца выявлена у 37 человек, нарушение мозгового кровообращения в анамнезе – у 6 человек, заболевания периферических артерий – у 9 человек. Больные СД 2 типа не имели признаков декомпенсации сердечной недостаточности, умеренного и выраженного снижения функции почек. Помимо стандартного клинико-лабораторного обследования, больным СД 2 типа проведен тест 6-минутной ходьбы для оценки толерантности к физической

нагрузке, выполнено эхокардиографическое исследование. Всем больным СД 2 типа определен уровень NT-proBNP методом иммунохемилюминисцентного анализа. Для оценки вариабельности гликемии натощак и в течение дня рассчитаны стандартное отклонение и коэффициент вариации гликемии на основании лабораторного определения уровня глюкозы крови.

На втором этапе, через $8,8 \pm 0,7$ года у 88 больных СД 2 типа, включенных в исследование, проведена оценка неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов: новых случаев инфаркта миокарда или реваскуляризации миокарда по экстренным показаниям, острого нарушения мозгового кровообращения, декомпенсации сердечной недостаточности, требующей госпитализации, а также смерти от любых причин. Данные были получены с помощью телефонного опроса пациентов или их родственников, а также поиска информации в Федеральном регистре больных сахарным диабетом. Отсутствовали данные о 6 больных СД 2 типа. Больных СД 2 типа разделили на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Повторное клинико-лабораторное обследование и эхокардиография с современной оценкой диастолической функции сердца проведены 43 больным СД 2 типа, после чего сформированы две группы в зависимости от наличия или отсутствия диастолической дисфункции левого желудочка.

В работе применены однофакторные и многофакторные методы статистического анализа данных для выявления исходных клинико-лабораторных и эхокардиографических показателей, ассоциированных с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов и диастолической дисфункции левого желудочка у больных СД 2 типа через $8,8 \pm 0,7$ года наблюдения. С помощью метода логистической регрессии разработаны модели прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у больных СД 2 типа.

Обоснованность и достоверность научных положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций

Положения, выносимые на защиту, являются обоснованными и достоверными, что подтверждается корректным дизайном исследования, полнотой проведенного обследования, длительным периодом наблюдения. Выбор методов статистического анализа данных современен, адекватен и соответствует поставленным цели и задачам. Сформулированные выводы полностью основаны на фактических данных, отраженных в результатах проведенного диссертационного исследования.

Результаты исследования изложены в 11 научных работах, 7 из которых опубликованы в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов диссертационных работ, из них 4 статьи в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования

Основные положения, выносимые на защиту, базируются на полученных результатах, которые достаточно полно представлены в виде устных и постерных докладов на Российских кардиологических и эндокринологических конгрессах (Новосибирск, 2021, 2022, Москва, 2022).

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

Научная новизна диссертационного исследования не вызывает сомнения. Впервые в России в проспективном исследовании проведен анализ значения повышения уровня NT-proBNP и вариабельности гликемии в комбинации с клиническими и эхокардиографическими показателями для прогноза отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у больных СД 2 типа в возрасте 40-65 лет. Автором подтверждена гипотеза об ассоциации повышения уровня NT-proBNP с развитием отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов при СД 2 типа. Разработана модель прогнозирования неблагоприятных исходов, основанная на определении уровня ходьбы. Показано, что повышение исходного уровня NT-proBNP, особенно в комбинации с увеличением исходного индекса массы тела и индекса массы

миокарда левого желудочка, ассоциировано с развитием диастолической дисфункции левого желудочка у больных СД 2 типа в отдаленном периоде наблюдения.

В диссертационной работе выявлен еще один новый важный научный факт, свидетельствующий о взаимосвязи повышения коэффициента вариации гликемии в течение дня в сочетании с увеличением размера левого предсердия и снижением толерантности к физической нагрузке по результатам теста 6-минутной ходьбы с развитием отдаленных неблагоприятных исходов у больных СД 2 типа. На основании полученных данных разработана вторая модель прогнозирования отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у больных СД 2 типа.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость исследования состоит в определении роли повышения NT-proBNP, роста коэффициента вариации гликемии в комбинации с увеличением размера левого предсердия и снижением толерантности к физической нагрузке для развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в отдаленном периоде наблюдения у больных СД 2 типа, что является предпосылкой для проведения дальнейших исследований.

Практическое значение диссертационной работы Гражданкиной Д.В. состоит в возможности применения моделей прогнозирования отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных СД 2 типа в клинической практике. Разработанные автором модели прогнозирования, которые легли в основу калькуляторов в программе Microsoft Excel, после проверки их прогностических возможностей на больших контингентах больных СД 2 типа могут быть использованы для определения риска развития отдаленных неблагоприятных исходов в автоматическом режиме в практической работе врачей.

Оценка содержания и оформления диссертации и автореферата

Диссертационное исследование Гражданкиной Д.В. является законченным научным трудом. Работа изложена на 140 страницах машинописного текста,

содержит 18 таблиц и 13 рисунков, что облегчает восприятие материала, написана терминологически грамотно. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, характеристики больных и методов исследования, результатов исследования, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Прилагаемая библиография содержит ссылки на 188 литературных источников, из них 32 отечественных и 156 зарубежных.

Во введении автор обосновывает актуальность темы выбранного исследования, акцентирует внимание на значении повышения NT-proBNP, вариабельности гликемии как факторов развития отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у больных СД 2 типа. Задачи исследования адекватны поставленной цели и успешно решаются по мере выполнения работы. Положения, выносимые на защиту, сформулированы ясно и конкретно, отражают сущность и новизну полученных результатов.

В обзоре литературы диссертант подробно анализирует информацию о диагностической и прогностической ценности NT-proBNP и факторах, которые могут изменять концентрацию данного биомаркера в плазме крови. Автор рассматривает ассоциации инсулинорезистентности, хронической гипергликемии и повышения вариабельности гликемии с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов при СД 2 типа. Приведены сведения о современных тенденциях в выявлении диастолической дисфункции левого желудочка у больных СД 2 типа. Литературный обзор, результаты собственного исследования и обсуждение результатов тесно взаимосвязаны друг с другом и отражают целостность работы.

Вторая глава посвящена описанию больных и методов исследования, использованных в работе. Изложены критерии включения и критерии исключения из исследования. Представлен дизайн исследования. Приведены формулы расчета стандартного отклонения и коэффициента вариации гликемии,

индекса триглицериды/глюкоза и гомеостатической модели оценки инсулинорезистентности HOMA-IR.

В третьей главе представлены основные результаты исследования. На первом этапе исследования выявлена взаимосвязь повышения NT-proBNP у больных СД 2 типа с увеличением стажа диабета, наличием атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, снижением дистанции, пройденной во время теста 6-минутной ходьбы, а также с гипертрофией левого желудочка и более низкими показателями фракции выброса левого желудочка. Отсутствовала ассоциация повышения NT-proBNP с индексом массы тела, показателями гликемии натощак и через 2 часа после еды, уровнем гликированного гемоглобина, параметрами вариабельности гликемии и инсулинорезистентности. На втором этапе исследования оценена взаимосвязь отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у больных СД 2 типа с показателями, полученными на первом этапе обследования. Выявлены наиболее значимые комбинации факторов, ассоциированных с развитием отдаленных неблагоприятных исходов у больных СД 2 типа: уровень NT-proBNP, увеличение размера левого предсердия, снижение дистанции, пройденной в ходе теста 6-минутной ходьбы; повышение коэффициента вариации гликемии в течение дня, увеличение размера левого предсердия, снижение толерантности к физической нагрузке по результатам теста 6-минутной ходьбы. Не выявлена зависимость отдаленных неблагоприятных исходов от исходного уровня гликированного гемоглобина, показателей липидов крови, артериального давления, а также от проводимой антигипергликемической, антигипертензивной, гиполипидемической терапии, но показано, что вариабельность гликемии по результатам первичного обследования была выше у больных СД 2 типа на инсулинотерапии, чем у больных СД 2 типа при лечении препаратами сульфонилмочевины или монотерапии метформином. Обнаружена взаимосвязь повышения исходного уровня NT-proBNP с наличием диастолической дисфункции левого желудочка у больных СД 2 типа в отдаленном периоде наблюдения, особенно в сочетании

с увеличением исходного индекса массы тела и индекса массы миокарда левого желудочка.

В четвертой главе представлено обсуждение полученных результатов, их сопоставление с данными отечественных и зарубежных исследований последних лет.

В заключении автор подтверждает выдвинутую гипотезу о значимости повышения уровня NT-proBNP для развития отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у больных СД 2 типа и акцентирует внимание на взаимосвязи увеличения исходного коэффициента вариации гликемии с развитием отдаленных неблагоприятных исходов.

Выводы, сформулированные в диссертации, соответствуют поставленным цели и задачам исследования.

Аннотация диссертации полно отражает основное содержание работы.

Уровень внедрения результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебном процесс на кафедре эндокринологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России и в практическую работу отделений эндокринологии и кардиологии ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница».

Личный вклад автора

Личный вклад автора в проведенную диссертационную работу заключается в отборе больных СД 2 типа, соответствующим критериям включения в исследование, их клиническом обследовании, подготовке образцов крови для определения NT-proBNP и других биохимических показателей, расчете коэффициента вариации гликемии, интерпретации данных эхокардиографии, подготовке данных для статистического анализа и их интерпретации совместно с медицинским статистиком, анализе современных литературных источников по проблеме исследования. Гражданкиной Д.В. в соавторстве написаны печатные работы в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий. Следует отметить, что соискатель

продолжает традиции эндокринологической и терапевтической школ Новосибирского государственного медицинского университета и многолетние исследования своих учителей.

Диссертация соответствует паспорту специальностей 3.1.20. Кардиология и 3.1.19. Эндокринология.

По диссертационной работе Д.В. Гражданкиной принципиальных замечаний нет. Однако возникло несколько вопросов дискуссионного характера:

1. Была ли рассчитана величина выборки для второго проспективного этапа исследования и по какому принципу сформирована группа для проспективного наблюдения?
2. Почему не были получены ожидаемые данные о связи конвенционных факторов риска ССЗ, таких как ХС ЛНП, гликемия крови натощак с наличием сердечно-сосудистых конечных точек?
3. Является ли высокий уровень NT-proBNP новым фактором риска или маркером сердечно-сосудистых осложнений?

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 научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по выявлению значения повышения NT-proBNP и коэффициента вариации гликемии, в комбинации с увеличением размера левого предсердия и уменьшением дистанции, пройденной в ходе теста 6-минутной ходьбы, для развития отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, что имеет значение для кардиологии и эндокринологии.

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 13 г. , 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

Главный научный сотрудник Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»,

доктор медицинских наук, профессор

Симонова Галина Ильинична

Дата: 30.05.2023



Сведения об организации:

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН). Адрес: 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1.

Телефон: 8 (383) 3730981; e-mail: niitpm.office@gmail.com