

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, профессора РАН Кашталапа Василия Васильевича на диссертацию Улыбиной Елизаветы Владимировны «Диагностические и прогностические предикторы острой декомпенсации сердечной недостаточности у больных предиабетом: значение новых биомаркеров», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология

Актуальность темы диссертации

Острая декомпенсация сердечной недостаточности (ОДСН) выступает не только в качестве ключевого фактора, определяющего тяжесть и стадийность течения недостаточности кровообращения, соответствующей сегодня критериям неинфекционной пандемии, но и как самостоятельный прогностический фактор, значительно ухудшающий клинический исход пациентов. Больные, перенесшие эпизод ОДСН, демонстрируют не только значительное снижение качества жизни, но и значительное повышение риска прогрессирования полиорганной дисфункции, фатальных сердечно-сосудистых событий и высокую вероятность повторных госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности.

Согласно результатам российского наблюдательного исследования ЭПОХА-ХСН, пятилетняя смертность среди пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III–IV функционального класса достигает 80%, причём этот высокий показатель напрямую ассоциирован с рецидивирующими эпизодами ОДСН, требующими повторной госпитализации и интенсивного лечения.

Предиабет на современном этапе обгоняет по распространенности сахарный диабет 2 типа, в мире 541 миллион взрослых соответствуют критериям данного состояния по результатам перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ), при этом 319 миллионов взрослых имеют предиабет, верифицированный по уровню глюкозы плазмы крови натощак. Отличительной особенностью предиабета является выраженное фенотипическое разнообразие проявлений, что обуславливает необходимость использования в современной клинической

практике, как минимум, пяти различных определений данного состояния, каждое из которых опирается на разные пороговые уровни гликированного гемоглобина, глюкозы плазмы натощак и результатов ПГТТ. Столь широкий диагностический спектр предиабета не только затрудняет его верификацию, но и не позволяет оценить его вклад в развитие ХСН, и особенно ОДСН. При этом хорошо известно, что сахарный диабет 2 типа является независимым предиктором развития ХСН и ОДСН, особенно с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Поэтому по данным регистровых исследований реальной клинической практики, среди больных, поступающих в стационар с явлениями прогрессирующего органного застоя, нарушения толерантности к глюкозе варьируют в широких пределах от 17% до 62%.

Высокая распространенность ХСН, ОДСН и предиабета определяет сложности ведения пациентов с такой коморбидностью. По данным литературы практически отсутствуют данные о распространенности предиабета у больных, госпитализированных с ОДСН, крайне недостаточно информации о предикторах развития застоя у больных с предиабетом и факторах неблагоприятного прогноза при их сочетании, нет данных о том, каковы патофизиологические особенности формирования ОДСН в условиях фенотипа пациента с нарушениями толерантности к глюкозе, отсутствуют алгоритмы ведения больных с ОДСН и предиабетом.

Ввиду того, что ОДСН представляет собой патогенетически гетерогенное заболевание с разнообразными физиологическими механизмами, у 8-15% пациентов, по данным литературы, может регистрироваться концентрация N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), ниже диагностического порога для выявления ОДСН. Поэтому в настоящее время ведется активный поиск новых биомаркеров застоя, в частности таких, как раковый антиген 125 (CA-125) и N-терминальный 20-пептидный проадреномедуллин (PAMP), которые были представлены в диссертационной работе, и продемонстрировали ценную диагностическую и прогностическую значимость у больных ОДСН, не зависящую от уровня NT-proBNP и гликемического статуса.

Таким образом, диссертационное исследование Улыбиной Елизаветы Владимировны «Диагностические и прогностические предикторы острой декомпенсации сердечной недостаточности у больных предиабетом: значение новых биомаркеров», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология, несомненно актуально, перспективно для дальнейшего изучения, оно постулирует, на основании полученных результатов, необходимость создания системы алгоритмов персонализированного ведения пациентов, обеспечивающей дифференцированный выбор диагностических критериев и лечебных программ в зависимости от закономерностей формирования ОДСН на фоне измененного гликемического статуса с целью улучшения прогноза и качества жизни пациентов. Работа имеет важное социально-экономическое значение, которое продиктовано, с одной стороны, высокой распространенностью ХСН, ОДСН и высокой распространенностью скрытых нарушений углеводного обмена среди таких пациентов, с другой стороны, большой финансовой затратностью, связанной с высокой стоимостью госпитализации больных с ОДСН, в том числе при фенотипе предиабета, как предиктора органного застоя.

Цель работы – определить закономерности формирования ОДСН и предикторы неблагоприятного прогноза у больных с предиабетом – является **актуальной и соответствует специальности 3.1.20. Кардиология** (3. Медицинские науки, 3.1. Клиническая медицина) пунктам 4 – заболевания миокарда, перикарда и эндокарда, 10 – фундаментальные аспекты развития, роста и функционирования миокарда и сосудистой стенки, 13 – современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у больных с сердечно-сосудистой патологией, 14 – медикаментозная и немедикаментозная терапия, реабилитация и диспансеризация пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, 15 – исследование распространенности заболеваний кардиологического профиля. Профилактическая кардиология, 18 – патология сердца и сосудов у больных с несердечно-сосудистыми заболеваниями.

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

Высокая степень обоснованности научных положений и достоверность выводов и практических рекомендаций диссертационного исследования Улыбиной Елизаветы Владимировны определяются структурированной организацией работы: цель сформулирована в соответствии с рабочей гипотезой, задачи адекватно отражают пути её достижения, выверенный дизайн включает последовательно стационарный этап и этап амбулаторного 12-месячного наблюдения со специфическими критериями включения и невключения пациентов для каждого этапа, а также достаточным объемом рассчитанной выборки больных. Для всесторонней характеристики закономерностей формирования ОДСН и предикторов ее развития и неблагоприятного прогноза у больных с предиабетом применён комплекс современных и инновационных диагностических методов, включая ультразвуковое исследование легких, эхокардиографию, неинвазивную ангиографию, а также определение ряда биомаркеров, кроме известных, таких как NT-proBNP и цистатин С с расчётом скорости клубочковой фильтрации на основе комбинированного показателя с креатинином, новых и перспективных биомаркеров, таких как СА-125 и PAMP. Статистическая обработка данных выполнена с использованием методов, соответствующих поставленным задачам, что позволяет квалифицировать полученные результаты как достоверные, обоснованные и воспроизводимые. Для оценки предикторной значимости показателей был проведен корреляционный анализ, построены ROC-кривые и составлены таблицы сопряжённости 2×2. Для оценки прогноза были построены кривые Каплана-Мейера для больных ОДСН в зависимости от наличия нарушений углеводного обмена.

Объем скринированных больных в исследовании составил 426 пациентов, госпитализированных в кардиологический стационар по поводу ОДСН в период 2023–2025 гг. Для участия в первом этапе исследования отобрано 123 пациента, которые с учетом критериев включения и невключения были распределены на две группы: первую составили 66 пациентов без нарушений углеводного обмена,

вторую — 57 пациентов с подтвержденным предиабетом. Диагностическое обследование пациентов, включенных в первый этап, выполнялось в первые 24–48 часов с момента их поступления в стационар. За весь период госпитализации по поводу ОДСН среди участников исследования не зарегистрировано ни одного летального исхода, равно как и случаев, соответствующих критериям исключения. В связи с этим все 123 пациента, завершившие первый этап, были переведены на второй — амбулаторный, в ходе которого оценивались частота и время наступления неблагоприятных событий как в группах в целом, так и у каждого больного в отдельности, анализировались летальные исходы, все случаи госпитализаций, повторные госпитализации по причине ОДСН, а также комбинированный показатель, объединяющий смертельные исходы и госпитализации. Мониторинг приверженности пациентов базисной терапии ХСН после выписки из стационара осуществлялся посредством телефонных контактов каждые 3 месяца, в ходе которых исследователь уточнял количество пропущенных доз лекарственных препаратов за предшествующие 3–7 дней. Для определения предикторов неблагоприятного прогноза у больных с предиабетом, перенесших эпизод ОДСН, на втором этапе через 12 месяцев наблюдения был выполнен субанализ, при проведении которого все пациенты с предиабетом после завершения амбулаторного этапа на основании частоты летальных исходов и госпитализаций были стратифицированы на две подгруппы: 33 пациента с неблагоприятным прогнозом и 24 пациента с благоприятным прогнозом.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Отличительной чертой диссертационной работы является определение распространенности по обращаемости предиабета у больных, госпитализированных с ОДСН, которое аргументировано строгой верификацией предиабета, рекомендованной ВОЗ (2011, 2019) и Российской ассоциацией эндокринологов (2023, 2025), на основании данных медицинской документации, полученных до госпитализации (уровень глюкозы плазмы натощак, гликированный гемоглобин и результаты ПГТТ), или с учетом развития острого состояния во время госпитализации по данным ПГТТ или в комбинации его с

двукратно зафиксированным после стабилизации состояния во время госпитализации уровня глюкозы плазмы натощак в диапазоне 6,1 – 7,0 ммоль/л без приема неселективных бета-адреноблокаторов и двухдневной отменой ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа. Автор доказала высокую распространенность предиабета у больных, госпитализированных с ОДСН, которая составила 25,6%, преимущественно за счет впервые выявленного предиабета при госпитализации (23,5%). Важнейшим итогом данного аспекта работы стали доказательства высокой предикторной значимости предиабета для развития ОДСН независимо от этиологии недостаточности кровообращения.

Диссертантом впервые были систематизированы закономерности формирования ОДСН у пациентов с предиабетом в сравнении с больными без нарушений углеводного обмена: более выраженный органный застой, низкая частота достижения эуволемии, повышенная потребность во внутривенной диуретической терапии, гипертрофический фенотип ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) в сочетании с дилатацией левого предсердия, увеличение жесткости аорты в сочетании с ренальной дисфункцией, оцененной не только по креатинину, но и по цистатину С. При этом ни фенотип ХСН, ни показатели гликемического статуса не продемонстрировали предикторной значимости для быстро прогрессирующего застоя у больных с предиабетом.

Вызывает большой интерес, полученная автором взаимосвязь предиабета с неблагоприятным прогнозом, у больных, перенесших эпизод ОДСН уже в первый год наблюдения. Так, наличие предиабета у больных, перенесших ОДСН, увеличивает относительный риск (ОР) неблагоприятного прогноза в 1,5 раза, всех госпитализаций в 1,6 раза, госпитализаций, связанных с ОДСН, – в 3,1 раза, комбинированный показатель смертельных исходов и повторных госпитализаций, связанных с ОДСН, – в 2,1 раза без увеличения ОР общей смертности. Отдельного внимания заслуживает определенная диссертантом структура новых предикторов неблагоприятного годичного исхода у больных предиабетом после эпизода ОДСН. В их число входят: железодефицит, снижение скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин/1,73 м², рассчитанной по креатинину и цистатину С,

ультразвуковые критерии значимого застоя (В-линии > 30 , градация VExUS > 1), а также структурно-гемодинамические изменения сердечно-сосудистой системы — гипертрофия ЛЖ, дилатация левого предсердия и повышенная жесткость аорты.

Одним из ключевых инновационных результатов работы следует считать пересмотр диагностической значимости стандартного биомаркера Nt-proBNP для верификации ОДСН. Диссертант установила, что его значение > 300 пг/мл, как диагностический критерий ОДСН, согласно Европейским (2023) и Российским рекомендациям (2024), значительно ниже диагностического порога у 21,1% пациентов с ОДСН. В качестве альтернативы автор впервые обосновывает для больных с предиабетом и без него возможность применения двух новых биомаркеров быстро прогрессирующего органного застоя — СА-125 и PAMP. В работе продемонстрировано, что оба биомаркера превосходят Nt-proBNP по диагностической ценности вне зависимости от гликемического статуса у больных ОДСН. Самостоятельную прогностическую (1 год наблюдения) ценность в исследовании демонстрирует биомаркер СА-125. Автором было установлено, что его уровень $> 27,313$ КЕд/мл повышает ОР повторной госпитализации вследствие быстро прогрессирующей сердечной недостаточности в 1,6 раза в период наблюдения в течение года.

Оценка практической значимости

Установленная в работе высокая распространенность предиабета у больных, госпитализированных с ОДСН, диктует необходимость его ранней верификации при любой гипергликемии, определенной при госпитализации, после стабилизации больных на стационарном этапе при помощи проведения ПГТТ и неоднократного повторного определения глюкозы плазмы натощак с целью ранней коррекции нарушений толерантности к глюкозе, как предиктора, ассоциированного с тяжелым течением недостаточности кровообращения и неблагоприятным исходом.

Практическая значимость диссертационного исследования заключается в разработке альтернативного диагностического подхода для пациентов с предиабетом и клиническими признаками застоя, у которых уровень NT-proBNP не достигает диагностического порога. В качестве таких критериев предложены

биомаркеры СА-125 > 12,037 КЕд/мл и РАРР > 31,6 пг/мл. Продемонстрировано, что использование указанных маркеров повышает ОР выявления ОДСН в 2,2 и 3,3 раза соответственно по сравнению с NT-proBNP, что позволяет рекомендовать их определение для верификации декомпенсации в ситуациях, где использование рутинного биомаркера недостаточно.

Для оценки выраженности застоя, а также прогнозирования тяжести течения ОДСН, риска смертельных исходов и повторных госпитализаций в течение года у больных предиабетом автор рекомендует применение комбинированных инструментальных методов — ультразвукового исследования легких с количественным подсчетом В-линий и протокола VExUS при выполнении эхокардиографии. В работе доказано, что данные методики позволяют надежно верифицировать степень гемодинамической перегрузки и выступают в качестве самостоятельных предикторов неблагоприятного прогноза у данной категории пациентов.

Содержание диссертации, ее завершенность, публикации автора в научной печати

Диссертационная работа Улыбиной Елизаветы Владимировны построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 2 глав, посвященных результатам собственных исследований, их обсуждению, выводов и практических рекомендаций. Список цитируемой литературы включает 198 источников, в том числе 42 отечественных и 156 – зарубежных. Объем диссертации, составляющий 178 страниц, достаточный. Диссертация иллюстрирована 47 таблицами и 13 рисунками.

Вводный раздел выдержан в строгом академическом стиле: автор последовательно раскрывает актуальность проблематики, формулирует цели и задачи, а также определяет основные положения, выносимые на защиту. В первой главе, посвященной обзору литературы, продемонстрирован высокий методический уровень интерпретации современных научных данных, представлен широкий охват предшествующих исследований по изучаемой проблеме. Вторая глава содержит детальную характеристику материалов и методов. Используемые методы сбора, обработки и статистического анализа соответствуют современной

научной методологии и полностью отвечают поставленным задачам. Основные главы, содержащие анализ собственных результатов, отличаются четкой структурой и доступностью восприятия. Текстовый материал изложен логично, а данные статистической обработки обобщены в наглядных таблицах и рисунках, что существенно облегчает интерпретацию полученных данных. В разделе обсуждения автор демонстрирует способность к критическому анализу, сопоставляя полученные результаты с данными других исследователей, представленными в актуальной литературе. Выводы логически вытекают из поставленных задач, полностью им соответствуют и свидетельствуют о завершённости проведенной работы.

Материалы диссертации отражены в 4 печатных работах в журналах, входящих в список ВАК при Минобрнауки РФ и в базу Scopus. Принципиальных замечаний к диссертационной работе и автореферату нет.

При изучении диссертационной работы Е.В. Улыбиной возникли следующие вопросы дискуссионного характера:

Вопросы:

1. На основании каких критериев проводилось разграничение между стрессовой гипергликемией и впервые выявленным предиабетом у больных, госпитализированных с ОДСН?
2. Какие из выявленных вами предикторов являются специфичными именно для пациентов с предиабетом, а какие отражают общие закономерности течения ОДСН и ХСН, не зависящие от гликемического статуса?
3. Какие аргументы Вы использовали для выбора определения СА-125 и PAMP с целью диагностики ОДСН у больных с низкими значениями NT-proBNP ниже диагностических?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Улыбиной Елизаветы Владимировны «Диагностические и прогностические предикторы острой декомпенсации сердечной недостаточности у больных предиабетом: значение новых биомаркеров», представляемая на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в

которой содержится решение актуальной кардиологической задачи – определение закономерностей формирования острой декомпенсации сердечной недостаточности и предикторов неблагоприятного прогноза у больных с предиабетом. Диссертационная работа по объему проведенных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости соответствует п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 в действующей редакции, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Официальный оппонент:

Заведующий отделом клинической кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации
д.м.н., профессор, профессор РАН
(Специальность 14.01.05 Кардиология)

Василий Васильевич Кашталап

«05» июня 2026г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора, профессора РАН Кашталапа В.В. заверяю:

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации
К.М.Н.

Яна Владимировна Казачек

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, адрес: 65002, Кемеровская область-Кузбасс, г. Кемерово, Бульвар имени академика Л.С. Барбараша, стр. 6. Телефон: 8(3842)-64-33-08; E-mail: reception@kemcardio.ru