

ОТЗЫВ

***официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Жирова Игоря Витальевича 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

В настоящее время острая декомпенсация сердечной недостаточности (ОДСН) выступает в качестве одной из ведущих причин госпитализации по сердечно-сосудистым причинам в Российской Федерации. Быстро прогрессирующее нарастание застоя при хронической сердечной недостаточности (ХСН) характеризуется устойчивым трендом к росту распространенности, высокой частотой повторных эпизодов декомпенсации и значительными экономическими затратами для систем здравоохранения всех стран. Указанные обстоятельства обуславливают серьезную обеспокоенность мирового медицинского сообщества и определяют ОДСН как приоритетную клиническую и социально-экономическую проблему современной кардиологии.

Среди эпидемиологов и клиницистов особого внимания заслуживает предиабет, который в последние десятилетия, как и сахарный диабет 2 типа, приобрел характер неинфекционной пандемии, что обусловлено его широкой распространенностью, а также высоким риском трансформации в сахарный диабет 2 типа и развитием кардиометаболического синдрома, имеющего крайне неблагоприятный прогноз.

Несмотря на высокую частоту встречаемости ХСН и нарушений углеводного обмена в популяции, до сих пор не установлено, какую роль играет предиабет в развитии и течении ОДСН. Имеющиеся данные ограничены и носят дискуссионный характер. В научной литературе

практически отсутствуют сведения о том, какие предикторы обуславливают развитие ОДСН у пациентов предиабетом, какими фенотипическими и патогенетическими вариантами характеризуется острое состояние недостаточности кровообращения в условиях нарушения толерантности к глюкозе, каковы этиологические причины, структура и степень влияния коморбидной патологии на возникновение ОДСН, а также какие терапевтические стратегии являются наиболее оптимальными при ведении таких больных на стационарном и амбулаторном этапе.

Кроме этого, имеются противоречивые сведения о влиянии предиабета на прогноз больных, перенесших эпизод ОДСН. Не все эксперты соглашались с гипотезой о негативном вкладе нарушений толерантности к глюкозе в прогноз больных с быстро прогрессирующим застоем. Многие исследователи считают, что эти противоречия связаны с трудностями верификации предиабета при ОДСН, когда следует проводить дифференциальный диагноз со стрессовой гипергликемией и сахарным диабетом 2 типа, с одной стороны, и выбирать наиболее оптимальные методы диагностики предиабета в условиях острого состояния, с другой стороны.

Поскольку застой, являющийся основным клиническим синдромом ОДСН, а недостижение эуволемии – причиной повторных госпитализаций, связанных с недостаточностью кровообращения, в настоящее время ведется активный поиск его новых маркеров для надежной верификации и мониторинга. Во многих исследованиях доказано, что мультимаркерные панели более предпочтительны для диагностики застоя при ОДСН, что связано с высокой частотой, например, регистрации низких значений N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), не достигающих диагностического порога. Проблема ложнонормальных показателей NT-proBNP при ОДСН освещена в литературе недостаточно, их этиология остается невыясненной, эффективные стратегии преодоления не описаны, и, что особенно важно, для когорты пациентов с предиабетом подобные данные практически отсутствуют.

Эту проблему диссертант успешно решил в своем исследовании, доказав, что биомаркеры, такие как раковый антиген 125 (СА-125) и N-терминальный 20-пептидный проадреномедуллин (РАМР), которые ранее оценивались при стабильной ХСН, обладают диагностической и прогностической ценностью у пациентов с ОДСН. В частности, они могут выполнять роль диагностического инструмента в ситуациях, когда концентрация NT-proBNP находится в «серой зоне» или снижена. Диссертант определил диагностические значения концентраций СА-125 и РАМР для ОДСН у пациентов с сопутствующим предиабетом, которые ранее не были представлены.

Ввиду высокой распространённости ХСН и ОДСН, пандемического характера нарушений углеводного обмена, их неблагоприятного прогностического влияния и многообразия фенотипов, создающих диагностические и терапевтические трудности, настоящее диссертационное исследование несомненно актуально и направлено на изучение эпидемиологических и патофизиологических связей между развитием застойных явлений и предиабетом, выявления закономерностей и предикторов развития ОДСН при нарушениях толерантности к глюкозе, барьеров её ранней диагностики, а также фактических и потенциальных терапевтических и прогностических последствий данного взаимодействия.

Таким образом, заявленная автором **цель диссертационного исследования** – определить закономерности формирования ОДСН и предикторы неблагоприятного прогноза у больных с предиабетом – является **актуальной и соответствующей 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, выводов и рекомендаций диссертационной работы обусловлена в дебюте исследования выдвижением высоко актуальной научной гипотезы, которая позволила сформулировать конкретную цель исследования и задачи, необходимые для ее реализации. Достоверность полученных результатов и выводов обеспечивается методологической организацией проведенного исследования, строгими критериями включения и невключения пациентов, выбранными для каждого этапа, точно рассчитанным объемом выборки, использованием широкого спектра современных и инновационных лабораторных, инструментальных методов обследования, включающем УЗИ легких, эхокардиографию, неинвазивную ангиографию, определение NT-proBNP, СА-125, РАМР, цистатина С с расчётом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по креатинину и цистатину С, а также корректным применением статистических приемов обработки данных.

Название темы диссертации соответствует ее содержанию. Основные положения, выносимые на защиту, в полной мере отражают результаты проведенного исследования и согласуются с сформулированными целью и задачами.

В течение 36 месяцев на базе кардиологического стационара проведен скрининг 426 пациентов, госпитализированных с ОДСН. В рамках первого этапа работы выполнено одномоментное скрининговое клиническое исследование. В первую группу включены 66 пациентов без нарушений углеводного обмена, во вторую — 57 пациентов с верифицированным предиабетом. На указанном этапе установлены закономерности развития ОДСН с учетом статуса углеводного обмена, проведена оценка взаимного

влияния коморбидных состояний, а также определены предикторы возникновения ОДСН у пациентов с предиабетом.

В рамках второго этапа проводилось проспективное наблюдение за включенными в исследование больными посредством телефонных контактов с периодичностью один раз в 3 месяца в течение года, что было направлено на оценку прогноза у пациентов, перенёсших ОДСН, с учетом наличия или отсутствия предиабета, приверженности лечению. По завершении амбулаторного этапа с целью выявления предикторов неблагоприятного исхода у больных предиабетом, перенесших индексную госпитализацию по поводу ОДСН, был выполнен субанализ, при проведении которого все пациенты были разделены на две подгруппы в зависимости от частоты летальных исходов и госпитализаций.

Научная новизна исследования и полученных результатов

В диссертационной работе вызывают огромное доверие полученные данные о высокой распространенности предиабета у больных, госпитализированных с ОДСН, достигающей 25,6%, которые были получены при выполнении нескольких методов верификации предиабета (пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ), неоднократное определение глюкозы плазмы натощак, гликированный гемоглобин), как при поступлении в стационар, так и после стабилизации состояния больных с учетом назначения неселективных бета-адреноблокаторов и отмены ингибиторов натрийглюкозного ко-транспортера 2 типа за 2 дня до ПГТТ. Такой подход к выявлению предиабета у больных с ОДСН позволил авторам исключить стрессовую гипергликемию и сахарный диабет 2 типа.

В диссертационной работе впервые детально охарактеризовано течение ОДСН у пациентов с предиабетом и установлено, что данная категория больных отличается более выраженным застоем, резистентностью к диуретической терапии, гипертрофическим типом ремоделирования левого желудочка, повышенной жесткостью аорты и цистатинзависимой дисфункцией почек. Указанные изменения ассоциированы с неблагоприятным

прогнозом, реализующимся главным образом за счет увеличения частоты повторных госпитализаций, преимущественно связанных с развитием ОДСН.

Принципиально инновационным представляется вывод в работе о недостаточной диагностической значимости традиционного биомаркера Nt-proBNP для диагностики ОДСН у 21,1% пациентов. Для решения этой проблемы автором предложено определение новых биомаркеров для верификации застоя. Так при значении СА-125 $> 12,037$ КЕд/мл и значении PAMP $> 31,6$ пг/мл их диагностическая ценность для диагностики ОДСН превышает таковую для Nt-proBNP независимо от гликемического статуса, при этом оба биомаркера повышают относительный риск (ОР) верификации ОДСН в 2,2 и 3,3 раза соответственно.

Важным разделом работы является не только выявление у 57,9% больных предиабетом, перенесших эпизод ОДСН, высокой частоты смертельных исходов и/или потребности в госпитализациях в течение года наблюдения, но и комплекса предикторов неблагоприятного прогноза, которым относятся наличие железодефицита, снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м², оцененной по креатинину и цистатину С, ультразвуковые признаки выраженного застоя (количество В-линий > 30 , VExUS > 1), гипертрофия левого желудочка, дилатация левого предсердия и увеличение жесткости аорты. Помимо перечисленных клинико-лабораторных и инструментальных предикторов, было продемонстрировано, что дополнительной прогностической ценностью обладает концентрация биомаркера СА-125 более 27,313 КЕд/мл, которая ассоциирована с повышением ОР повторной госпитализации вследствие быстро прогрессирующей сердечной недостаточности в 1,6 раза в течение года наблюдения.

Оценка практической значимости

Результаты проведенного исследования расширяют существующие представления о течении ОДСН у пациентов с предиабетом. Поскольку в работе показано, что предиабет повышает ОР развития ОДСН в 3,6 раза, а ОР

комбинированной конечной точки (смертельные исходы в сочетании с повторными госпитализациями по поводу ОДСН) — в 2,1 раза, автор рекомендует проведение перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) всем пациентам с ОДСН при любых нарушениях углеводного обмена после стабилизации состояния перед выпиской из стационара с целью раннего выявления предиабета.

Учитывая, что у 21,1% пациентов с признаками выраженного застоя регистрируются низкие значения NT-proBNP, не соответствующие диагностическому порогу, в работе обоснована необходимость дополнительного применения новых диагностических биомаркеров застоя у данной категории больных. Сравнительный анализ новых диагностических критериев показал, что биомаркеры СА-125 >12,037 КЕд/мл и PAMP >31,6 пг/мл превосходят по диагностической ценности NT-proBNP > 300 пг/мл по способности верифицировать ОДСН.

Практическая ценность работы также определяется тем, что в ней впервые определены предикторы быстро прогрессирующей недостаточности кровообращения и неблагоприятного прогноза у пациентов с предиабетом, перенесших эпизод ОДСН. На основании полученных данных доказана необходимость разработки персонализированных программ ведения данной категории больных, направленных на повышение приверженности базисной терапии как ХСН, так и предиабета, которые позволят снизить частоты летальных исходов и повторных госпитализаций.

Содержание диссертации, ее завершенность, публикации автора в научной печати

Диссертация представлена на 178 страницах машинописного текста на русском языке. Структура диссертации включает следующие разделы: титульный лист, оглавление, список сокращений, введение, пять глав (обзор литературы, объем наблюдений и методы исследования, две главы собственных результатов исследований, глава, посвященная обсуждению полученных результатов, выводы, практические рекомендации). Список

литературы представлен 198 источниками, из них 156 иностранные авторы, 42 – российские источники. Диссертация иллюстрирована 47 таблицами и 13 рисунками.

Материалы диссертации отражены в 4 печатных работах в журналах, входящих в список ВАК при Минобрнауки РФ и в базу Scopus.

Принципиальных замечаний по работе нет.

В процессе изучения диссертационной работы возник ряд дискуссионных вопросов, которые не умаляют достоинств работы:

Вопросы:

1. Критерием включения в исследование являлась ОДСН, критерий невключения – острая сердечная недостаточность, в том числе отек легких. Как и по каким критериям происходило разграничение между отеком легких и ОДСН в изучаемой группе больных?
2. На основании каких диагностических критериев происходила диагностика ОДСН у пациентов с низким уровнем Nt-pro-BNP? Есть ли особенности клинического течения или преморбидного фона у этих пациентов?
3. Можно ли предположить, что изучаемые новые биомаркеры будут полезными у пациентов с ОДСН без нарушений метаболизма глюкозы?

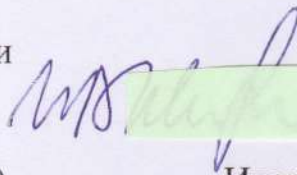
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 ОДСН 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:

Ведущий научный сотрудник отдела
заболеваний миокарда и сердечной
недостаточности ФГБУ «НМИЦК
им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России
д.м.н., профессор
(Специальность 14.00.06 Кардиология)

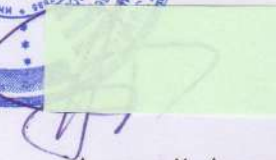


Игорь Витальевич Жиров

«29» мая 2026г.

Подпись доктора медицинских наук
профессора Жирова И.В. заверяю

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦК
им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России,
д.м.н.



Андрей Александрович Скворцов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 121552, г. Москва, ул. Академика Чазова, 15А

Телефон: 8-495-150-44-19

E-mail: info@cardio.ru