

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной деятельности
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный
университет имени В.И. Вернадского»

А.В. Кубышкин



01 _____ 2022 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего образования
«Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»

Диссертация Акаева Рустама Олхазуровича «Клиническая эффективность различных методов комбинированной терапии вторичного кардиоренального синдрома у больных с сахарным диабетом 2 типа» выполнена на кафедре пропедевтики внутренней медицины, Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского».

Соискатель Акаев Рустам Олхазурович была прикреплен для подготовки диссертации и сдачи кандидатского экзамена к Федеральному государственному автономному образовательному учреждению высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институту «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» (приказ о зачислении от 23.12.2018, № НК\72).

Соискатель Акаев Р.О. в 2002 году окончил Башкирский государственный медицинский университет по специальности «Лечебное дело». В 2002-2003 гг. проходил обучение в интернатуре по специальности

«Терапия», в 2005 году окончил ординатуру по специальности «Нефрология» на базе Санкт-Петербургского государственного медицинского университета. В период подготовки диссертации соискатель Акаев Р.О. работал заведующим терапевтическим отделением ГБУ "Грозненская ЦРБ"

Справка о сдаче кандидатских экзаменов №12/4-4-1-17/3 выдана 19.02.2020 г. Медицинской академией имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», где указано, что по дисциплине: Иностранный язык (английский) получено – «Хорошо», История и философия науки (медицинские науки) – «Хорошо», по дисциплине Внутренние болезни (14.01.04) – «Отлично».

Научный руководитель: заведующий кафедрой пропедевтики внутренней медицины, Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», доктор медицинских наук, профессор Крутиков Евгений Сергеевич.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Оценка выполненной диссертации

Диссертация является завершенным исследованием, которое посвящено актуальной проблеме современной медицинской науки и выполнено на высоком научно-методическом уровне. Работа содержит новые научные положения. Проведенные соискателем исследования убедительно показывают, что при формировании кардиоренального синдрома на фоне сахарного диабета 2 типа отмечается повышение концентраций N-концевого мозгового натрийуретического пропептида, альдостерона, цистатина С, а также наличием прямых взаимосвязей этих маркеров с уровнем гликированного гемоглобина, альбуминурией, и обратной со СКФ.

Как показано в исследовании, выявлена взаимосвязь между: уровнем N-концевого мозгового натрийуретического пропептида и креатинином, длиной и плотностью капилляров, индексом площади правого предсердия; цистатином С и гликозилированным гемоглобином, креатинином, пиковой

скоростью сегментарных артерий, альбумином; альдостероном гликозилированным гемоглобином, пиковой скоростью кровотока сегментарных артерий почек, пиковой скоростью кровотока стволых артерий почек.

Исследования демонстрируют, что у больных сахарным диабетом 2 типа плотность капиллярной сети под ногтевыми валиками верхних конечностях имела отрицательную корреляционную взаимосвязь с конечно-диастолическим объемом левого желудочка, индексом резистентности ствола почечной артерии, индексом резистентности междольковых артерий, а также положительную – с ударным объемом сердца и передне-задним укорочением левого желудочка, пиковой скоростью в стволе и в междольковых артериях.

С помощью логистического регрессионного и ROC-анализа установлено влияние кардио- и нефромаркеров (уровни N-концевого мозгового натрийуретического пропептида, альдостерона и цистатина С) на прогрессирование кардиоренального синдрома у больных сахарным диабетом 2 типа. Риски снижения сердечной и почечной функций значительно возрастали при комбинированном влиянии признаков (одновременное повышение двух или трех этих маркеров). Это проявлялось изменениями эхокардиографических параметров, показателей доплерографии сосудов почек и их дисфункцией. Проанализированы данные ультразвукового исследования сердца и почечных сосудов, показателей микроциркуляции и биохимических исследований крови и мочи и были спрогнозированы повышения этих кардио - и нефромаркеров у больных сахарным диабетом 2 типа, что указывает на усугубление кардиоренальной дисфункции.

Автором доказана важная роль комбинированной терапии амлодипином и сакубитрилом/валсартаном у больных с сахарным диабетом 2 типа, что способствовало торможению ремоделирования сердца и замедлению прогрессирования систолической дисфункции, снижению индексов резистентности в стволе почечной артерии, сегментарных и

междольковых сосудах почек, снижению альбуминурии, нормализацией уровня альдостерона, снижению концентрации цистатина С, повышением скорости клубочковой фильтрации.

Степень личного участия соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Главная идея диссертации была предложена научным руководителем, как часть комплексных исследований по разработке новых методов диагностики, профилактики и лечения сочетанной патологии эндокринной, сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем. Практическое исполнение принадлежит автору работы. Соискателем был самостоятельно проведен патентно-информационный поиск и анализ научной литературы, дана оценка актуальности и современного состояния изучаемой проблемы. Соискатель самостоятельно проводил набор пациентов, анализировал данные методов обследования, рандомизировал пациентов на группы. Автор принимал участие в обследовании, наблюдении и лечении включенных в исследование пациентов, оценивал контроль эффективности назначенной терапии. Также автором выполнены статистическая обработка полученных данных, их анализ и подготовка материалов к публикации. При формулировании основных научных положений, выводов, рекомендаций проводилось консультирование с научным руководителем доктором медицинских наук, профессором Крутиковым Евгением Сергеевичем.

Достоверность результатов исследования

О достоверности полученных результатов свидетельствует использование современных методов исследования, соответствующих поставленным цели и задачам, адекватная статистическая обработка полученных данных, непосредственное участие соискателя в получении и анализе данных, достаточное количество наблюдений. Сформулированные научные положения и выводы данного исследования аргументированы, обоснованы и вытекают из полученных фактов. Работа написана ясным литературным языком, хорошо иллюстрирована. Первичные материалы

исследования удостоверяют выполнение данных исследований. В протоколе исследования «Первичная карта обследования больного» указывается дата и хронологический порядок исследования, ФИО пациента, возраст, диагноз, приводятся данные относительно жалоб, анамнеза болезни, объективного осмотра (антропометрических параметров, индекса массы тела), осмотр невропатолога, офтальмолога лабораторных и инструментальных исследований. Всем больным проводили стандартное лабораторное обследование, оценивали данные общего анализа крови, гликированного гемоглобина, липидограммы, креатинина, трансаминаз, скорости клубочковой фильтрации, определение суточной альбуминурии. С целью исследования маркеров сердечного и почечного повреждения у больных с СД 2 типа определяли концентрацию цистатина С, исследование уровня N-концевого мозгового натрийуретического пропептида, уровень альдостерона. Всем больным проводили эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) на аппарате Affiniti 50 (PhilipsUltrasound, США) в стандартных эхокардиографических доступах. В комплексное обследование больных входило проведение стандартной электрокардиографии (ЭКГ) в 12 отведениях. Оценка скорости почечного кровотока проводилась с помощью доплеровского исследования сосудов почек. А также выполнялась капилляроскопия сосудов ногтевого ложа. Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с использованием пакета программ MicrosoftOfficeExcel 2016 (MicrosoftCorp., США) и STATISTICA 13 (StatSoftInc., США).

Диск с файлами в формате электронных таблицMicrosoftOfficeExcel 2010 (MicrosoftCorp., США), статистический пакет «Statistica 13» (StatSoftInc., США), который содержит первичные данные из протоколов и все этапы их математической обработки, структура файлов обеспечивает возможность контроля вычислений на всех этапах обработки. Полная библиография и рефераты202 литературных источников, которые были отобраны соискателем по теме диссертационного исследования, проверены

комиссией в составе д.мед.н., профессора кафедры внутренней медицины №2 Петровым А.В., д.мед.н., профессора кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины) Крючковой О.Н., д.мед.н., профессора кафедры пропедевтики внутренней медицины Хренова А.А., инженером-метрологом 1-ой категории, нормоконтролера Кузьминой Т.А. Комиссией установлено соответствие представленных материалов всем необходимым требованиям. То, что работа является самостоятельно выполненным исследованием, также подтверждается проверкой текста диссертации программно-аппаратным комплексом для проверки текстовых документов (Антиплагиат.ру). Проверка выполнена в доступе с расширенной функциональностью.

Новизна результатов исследования

В обсуждаемой работе впервые представлены новые данные о прогнозировании и комбинированной терапии вторичного кардиоренального синдрома у больных сахарным диабетом 2 типа.

В ходе работы были исследованы и проанализированы уровни кардио- и нефромаркеров у больных с вторичным кардиоренальным синдромом на фоне сахарного диабета 2 типа в зависимости от течения заболевания, выраженности сердечной и почечной дисфункции.

Впервые с помощью методов статистического анализа и моделирования установлены взаимосвязи и выполнен прогноз усугубления кардиоренальной дисфункции у больных сахарным диабетом 2 типа на основании концентрации кардио- и нефромаркеров в крови, что позволяет расширить знания о влиянии дисбаланса активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и системы натрийуретических пептидов на прогрессирование вторичного кардиоренального синдрома.

Впервые с помощью множественной регрессии и ROC-анализа доказана высокая диагностическая информативность совместного определения уровней N-концевого натрийуретического пропептида, альдостерона и

цистатинаС в крови для оценки выраженности вторичного кардиоренального синдрома у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Впервые произведена сравнительная оценка клинической эффективности комбинаций амлодипина с валсартаном и амлодипина с сакубитрилом/валсартаном при длительности наблюдения 6 и 18 месяцев у больных сахарным диабетом 2 типа. Доказана эффективность включения сакубитрила в терапию пациентов с вторичным кардиоренальным синдромом, развившемся на фоне сахарного диабета 2 типа, как в отношении снижения среднего артериального давления, так и для комплексной кардионефропротекции.

Впервые доказана высокая эффективность сакубитрила в отношении не только замедления формирования почечной дисфункции, но улучшения гемодинамических показателей на уровне паренхимы почек, что может применяться в комплексной коррекции диабетической нефропатии.

Практическая значимость исследования

В работе обоснована важность изучения проблемы вторичного кардиоренального синдрома у больных сахарным диабетом 2 типа.

Результаты работы позволили обосновать диагностическую ценность исследования уровней N-концевого натрийуретического пропептида, альдостерона и цистатинаС в крови для диагностики кардиоренальной дисфункции и оценки эффективности кардионефропротективной терапии.

Впервые доказана высокая чувствительность и специфичность комплексной оценки уровня кардиомаркеров (N-концевого мозгового натрийуретического пропептида, альдостерона, цистатина С) и параметров доплеровского исследования функции почек для прогнозирования риска снижения фильтрационной способности почек у больных сахарным диабетом и вторичным кардиоренальным синдромом.

Проведен комплексный анализ взаимосвязей уровней кардиологических и нефрологических маркеров с течением основного заболевания,

выраженностью сердечной и почечной дисфункции, параметрами центральной и периферической гемодинамики у больных СД 2 типа.

Впервые оценена эффективность комбинированной кардионепропротекции с включением ингибитора неприлизина – сакубитрила, у больных сахарным диабетом 2 типа на основании изменения уровней кардио- и нефромаркеров, данных доплерографии сосудов почек, эхокардиографии и капилляроскопии.

Полнота изложения материалов исследования в печати и ценность научных работ соискателя

Основные результаты работы в полном объеме отражены в 8 публикациях диссертанта, среди которых 3 статьи в научно-медицинских журналах России, рекомендуемых ВАК для публикации результатов диссертации, 2 журнальные статьи в изданиях, индексируемых в базе данных Scopus и 3 работы в сборниках материалов и тезисов конференций.

Список опубликованных работ:

1. Крутиков Е. С., Акаев Р. О., Цветков В. А., Чистякова С. И. Оценка показателей внутрипочечной гемодинамики в зависимости от уровня альдостерона и мозгового натрийуретического пептида у больных с вторичным кардиоренальным синдромом при сахарном диабете 2 типа /Таврический медико-биологический вестник. – 2020 – Т. 23 – № 4 – С.38-45.

2. Крутиков Е. С., Цветков В. А., Чистякова С. И., Акаев Р. О. Эффективность эмпаглифлозина в комбинированной нефропротективной терапии у больных с сахарным диабетом 2-го типа/ Нефрология.- № 6.-Т. 25, (2021), С.56-62.

3. Крутиков Е.С. Акаев Р.О., Цветков В. А. Эффективность кардио- и нефропротекции у больных сахарным диабетом 2 типа при использовании различных комбинаций антигипертензивных препаратов/Таврический медико-биологический вестник. – 2021 – Т. 24 –№ 1 – С. 25-32.

4. Крутиков Е. С., Цветков В. А., Чистякова С. И., Акаев Р. О. Клиническое значение определения натрийуретических пептидов при

диастолической дисфункции левого желудочка у больных с сахарным диабетом 2 типа / Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2021 – Т. 2 – № 3 – С. 56-61.

5. Крутиков Е.С., Акаев Р.О., Житова В.А. Применение искусственного интеллекта для оценки результатов капилляроскопии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа Bulletin of Medical Internet Conferences (ISSN 2224-6150) 2022 Volume 12 Issue 4

6. Акаев Р.О., Крутиков Е.С. Взаимосвязь уровня альдостерона с эхокардиографическими показателями больных при вторичном кардиоренальном синдроме, развивающемся на фоне сахарного диабета 2 типа / Материалы IV Российской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Сахарный диабет – 2021: от мониторинга к управлению», 26-27 мая 2021 г. – Новосибирск, 2021 – С.186.

7. Крутиков Е.С., Акаев Р.О., Житова В.А. Уровень мозгового натрийуретического пептида у больных с вторичным кардиоренальным синдромом / Сборник тезисов VIII международного образовательного форума «РОССИЙСКИЕ ДНИ СЕРДЦА» Санкт-Петербург 22-24 апреля 2021 г. - С.420.

8. Акаев Р.О. Изменения параметров внутрипочечной гемодинамики у больных сахарным диабетом 2 типа / Материалы XXIV Международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье», 24 апреля 2021 г. С. 45-46.

Соответствие диссертации научной специальности

Диссертация Акаева Рустама Олхазуровича «Клиническая эффективность различных методов комбинированной терапии вторичного кардиоренального синдрома у больных с сахарным диабетом 2 типа» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 (14.01.04) – внутренние болезни после устранения замечаний:

- 1) Уточнить понятие и группу специфичности кардиомаркеров, используемых диссертантом в научной работе;
- 2) В дизайне исследования прописать критерии включения и критерии исключения пациентов из исследования;
- 3) Подробно расписать в работе структуру нозологий поражения сердечно-сосудистой системы у обследованных больных и их лечение;
- 4) Подробно расписать результаты эхокардиографического исследования в исследуемых группах;
- 5) Отразить дальнейшее использование назначенной терапии.

Заключение принято на совместном заседании сотрудников кафедр внутренней медицины №1; внутренней медицины №2; пропедевтики внутренней медицины; кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Института «Медицинская академия им. С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». На заседании присутствовало 26 человек. Результаты голосования: «за» – 25 человек, «против» – 0 человек, «воздержалось» – 0 человек, «не голосовало» – 1 человек (научный руководитель диссертанта – профессор Крутиков Е.С.), протокол №1 от 27.01.2022 г.

Председатель:
 заведующий кафедрой
 внутренней медицины №2
 доктор медицинских наук,
 профессор

Ву

В.А.Белоглазов
28.01.22

Секретарь, доцент

Лудан

В.В.Лудан



В.В. Лудан
В.А. Белоглазов
 подтверждаю
 Ученый секретарь
 Федерального университета
 имени В.И. Вернадского
А.И. Митрохин
 20 ____ г.