

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной и международной деятельности,

ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова

Минздрава России (Сеченовский Университет)

к.м.н., доцент

Бутнару Д.В.

2023 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертационной работы Акаева Рустама Олхазуровича «Клиническая эффективность различных методов комбинированной терапии вторичного кардиоренального синдрома у больных с сахарным диабетом 2 типа», представленную к защите на соискание степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 Внутренние болезни.

Актуальность диссертационного исследования

Сахарный диабет (СД) — неинфекционная эпидемия настоящего времени глобальная медико-социальная проблема XXI века. Это обусловлено постоянно увеличивающимся количеством пациентов с сахарным диабетом, хроническим характером течения болезни, частым развитием микро- и макрососудистых осложнений, приводящих, в свою очередь, к существенному сокращению продолжительности жизни и ухудшению ее качества.

По последним данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation), количество пациентов с СД в мире достигло 463 млн, что опередило ранее прогнозируемые темпы прироста на 10–12 лет, а к 2045 г. ожидается увеличение на 51%, до 700 млн человек. В Российской Федерации, как и во многих странах мира,

продолжается рост распространенности сахарного диабета — с 2000 г. численность пациентов с СД увеличилась более чем в 2 раза.

СД 2 типа обычно осложняется атеросклеротическим сердечно-сосудистым поражением, сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек.

В многочисленных исследованиях продемонстрировано, что у больных СД 2 типа риск развития ишемической болезни сердца в 2-4 раза, хронической сердечной недостаточности — в 2-3 раза выше, чем у лиц без диабета. Отмечено, что при СД 2 типа в 80% случаев формируется артериальная гипертензия. Диабетическая нефропатия развивается приблизительно у 40-50 % больных СД 2 типа.

Ассоциированное с диабетом повреждение сердца и почек является важной и в значительной степени недооцененной причиной глобальной заболеваемости и смертности. В этой связи было выделено такое осложнение и определено как вторичный кардиоренальный синдром у больных СД, который характеризуется наличием сочетанной кардиальной и почечной патологии, при этом нарушение функции одного органа влияет на функциональное состояние другого, и наоборот.

В настоящее время практически отсутствуют работы, посвященные изучению вторичного кардиоренального синдрома и его лечения у больных СД 2 типа.

Учитывая вышеизложенное, диссертационная работа Р.О. Акаева, посвященная изучению клинической эффективности различных методов комбинированной терапии вторичного кардиоренального синдрома (КРС) у больных с СД 2 типа, представляется вполне актуальной.

Научная новизна полученных результатов

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

Впервые с помощью методов статистического анализа и моделирования установлены взаимосвязь уровня мозгового натрийуретического пептида, альдостерона и цистатина С в крови с усугублением кардиоренальной дисфункции у больных сахарным диабетом 2 типа, что позволяет расширить знания о влиянии дисбаланса активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и системы натрийуретических пептидов на прогрессирование вторичного КРС.

Впервые с помощью множественной регрессии и ROC-анализа доказана высокая диагностическая информативность совместного определения уровней N-концевого натрийуретического пропептида, альдостерона и цистатина С в крови и данных эхокардиографии и ультрасонографии почек с доплерографией почечных сосудов для оценки выраженности вторичного КРС у пациентов с СД 2 типа.

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

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

Значимость полученных результатов для науки и практики

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

Впервые доказана высокая чувствительность и специфичность комплексной оценки уровня кардиомаркеров (NT-проBNP, альдостерона, цистатина С) и параметров доплеровского исследования функции почек для прогнозирования риска снижения фильтрационной способности почек у больных СД и вторичным КРС.

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 кардионефропротекции с включением ингибитора неприлизина – сакубитрила, у больных СД 2 типа на основании изменения уровней кардио- и нефромаркеров, данных доплерографии сосудов почек, эхокардиографии и капилляроскопии.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Основные научные положения, выводы и рекомендации обоснованы достаточным объёмом клинических наблюдений с использованием современных, высокоинформативных методов исследования и статистических методов. В клиническое исследование были включены 96 пациентов с СД 2 типа, имевших вторичный КРС. Контрольную группу составили 40 практически здоровых добровольцев. Методы исследования, примененные автором, соответствуют поставленным целям и задачам. Материалы диссертации базируются на данных, полученных при использовании стандартных клинических, лабораторных, инструментальных и статистических методов с соблюдением традиционных принципов их выполнения и интерпретации. Наряду с обязательным для больных СД 2 типа и вторичным кардиоренальным синдромом обследованием проводилось также изучение цистатина С, N-концевого мозгового натрийуретического пропептида, альдостерона, выполнены доплерографическое исследование

внутрипочечных сосудов, капилляроскопия ногтевого ложа. Результаты исследования в клинических условиях подтвердили ранее полученные данные экспериментальных работ, указывающих на общность механизмов поражения почек и сердечно-сосудистой системы при СД, в частности, роли активированной РААС, натрийуретических пептидов, что важно, прежде всего, для расширения возможностей кардионефропротекции путем воздействия на эти механизмы. Автором показано, что влияние на активность системы натрийуретических пептидов с помощью сакубитрила способствует снижению уровней альдостерона, цистатина С и альбуминурии. Уменьшение патологических влияний альдостерона, ангиотензина II и ренина на органы-мишени способствовало нормализации параметров эхокардиографии и доплеровского исследования сосудов почек. Это указывает на возможность эффективной кардионефропротекции, снижения риска прогрессирования сердечной и почечной дисфункции у больных СД 2 типа как с отсутствием, так и наличием вторичного КРС.

В целом, полученные в ходе исследования результаты и выводы соответствуют заявленным целям и задачам, положения, выносимые на защиту, обоснованы, отражают ключевые результаты научного исследования.

Оформление и содержание работы

Диссертационная работа Р.О. Акаева является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой полностью достигнуты поставленные цель и задачи исследования. Диссертация изложена на 173 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, заключения, выводов, рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы исследования и списка литературы, включающего 202 источника: 70 кириллицей и 132 латиницей. Работа иллюстрирована 56 рисунками и содержит 30 таблиц.

В обзоре литературы изложены современные представления о поражении почек и патогенетические аспекты поражения сердечно-

сосудистой системы при сахарном диабете. Обзор написан хорошим литературным языком, носит аналитический характер.

Во второй главе описаны материалы, методы и основные направления работы, представлена характеристика обследованных групп, методов лечения. Автором подробно описаны методы исследования, которые включали в себя клинико-anamнестические данные, лабораторные и инструментальные. Использованные методы адекватны поставленной цели и задачам.

Последующие три главы посвящены описанию собственных результатов исследования. Проведен анализ взаимосвязей маркеров ремоделирования миокарда и показателей функционального состояния почек у пациентов с вторичным кардиоренальным синдромом на фоне сахарного диабета 2 типа, и предложены предикторы прогноза. Проведен анализ влияния уровней кардио- и нефромаркеров, показателей центральной и периферической гемодинамики на риск развития и прогрессирования вторичного КРС у больных с СД 2 типа и оценена сравнительная эффективность различных режимов комбинированной кардионефропротективной терапии вторичного КРС.

В заключении представлен лаконичный анализ полученных результатов. В завершение предметной части диссертации автор сформулировал выводы и рекомендации, которые логично следуют из полученных результатов. Имеются незначительные стилистические погрешности, которые не уменьшают научно-практическую значимость исследования и не отражаются на общей положительной оценке работы.

Диссертация оформлена в полном соответствии с необходимыми требованиями.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедре пропедевтики внутренней медицины Медицинской академии им. С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский

федеральный университет им. В.И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; нашли практическое применение в работе терапевтического отделения ГБУ «Грозненская центральная районная больница» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ГБУЗ РК «Бахчисарайская центральная районная больница» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автором опубликовано 7 научных работ, в том числе 3 журнальные статьи в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 2 журнальные статьи в изданиях, индексируемых в базе данных Scopus. Материалы диссертационной работы были представлены на международных и отечественных конференциях.

Основные положения диссертации представлены на XXIV Международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье» (г. Санкт-Петербург, 2021); VIII международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (г. Санкт-Петербург, 2021); IV Российской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Сахарный диабет: от мониторинга к управлению» (г. Новосибирск, 2021); конгрессе Европейского общества кардиологов «ESC Congress 2021 – The Digital Experience» (г. София-Антиполис, Франция, 2021).

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат оформлен в соответствии с основными требованиями ВАК РФ и отражает основные результаты, полученные в проведенном исследовании. Содержание автореферата полностью отражает содержание диссертационной работы.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

В процессе анализа диссертационной работы возникли следующие вопросы, ответы на которые могут быть получены в ходе дискуссии:

1. В исследовании для корректной оценки сывороточного уровня альдостерона за определенные периоды времени до измерения отменяли прием диуретиков, гипотензивных препаратов. Исключались ли сахароснижающие препараты, нефропротективные эффекты которых связаны с натрийуретическим эффектом, в первую очередь, ингибиторы глюкозонатриевого котранспортера 2 типа (иНГЛТ2), в меньшей степени - агонисты глюкагонподобного пептида (аГПП), ингибиторы ДПП4?

2. Отличалось ли добавление сакубитрила по эффективности воздействия на уровень изученных маркеров, СКФ, альбуминурию, функциональное состояние сердца и внутрисердечный кровоток у пациентов, исходно получающих препараты, блокирующие РААС, или блокаду РААС в сочетании с другими кардионефропротективными средствами (иНГЛТ2, аГПП)? Был ли эффект воздействия на изученные параметры более выраженным у пациентов, получающих несколько средств с кардионефропротективным действием?

Заключение

Диссертационная работа Р.О. Акаева на тему «Клиническая эффективность различных методов комбинированной терапии вторичного кардиоренального синдрома у больных с сахарным диабетом 2 типа» является завершенной научно-квалификационной работой, содержащей решение важной научно-практической задачи по оптимизации лечения вторичного кардиоренального синдрома у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. По своей актуальности, глубине и объёму проведенных исследований, а также научно-практической значимости диссертационная работа Р.О. Акаева представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской

Федерации от 24.09.2013 года №842 (в редакции постановления правительства Российской Федерации №1168 от 01.10.2018 года), а её автор достоин присуждения ему учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18 Внутренние болезни.

Отзыв на диссертацию и автореферат обсужден на заседании кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) от 04.07.2023 года протокол № 9.

Доктор медицинских наук,
профессор кафедры внутренних,
профессиональных болезней и ревматологии
Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)

04.07.2023 г.



Бобкова Ирина
Николаевна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Адрес: 19991, г. Москва, Трубецкая, д.8, стр.2;

тел.: +7(499)248-05-53,

e-mail: rectorat@staff.sechenov.ru

Подпись профессора Бобковой Ирины Николаевны заверяю
Ученый секретарь Ученого Совета
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. Сеченова
(Сеченовский Университет) Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор



Воскресенская
Ольга Николаевна