ОТЗЫВ ОФФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Бакаловой Юлии Валерьевны «Клинические и некоторые патогенетические особенности кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 - «внутренние болезни».

Актуальность темы

Термин “кардиомиопатии” был предложен W. Brigden в 1957г для обозначения заболеваний миокарда неизвестной природы (не связанных с воспалением, коронарным атеросклерозом, гипертонией), характеризующихся кардиомегалией, изменениями на ЭКГ, прогрессирующим течением с развитием сердечной недостаточности и неблагоприятным прогнозом. Введение этого понятия завершило формирование базовых представлений о трех основных механизмах первичного поражения миокарда — воспалении, дистрофии и генетической неполноценности структурных белков и других компонентов кардиомиоцитов.

К сожалению, поражению миокарда не ишемического генеза, в том числе связанного с диабетом, уделяется недостаточное внимание в сравнении с классическими микро- и макроангиопатиями, особенно у молодых лиц с СД 1 типа. Остается открытым вопрос о взаимоотношениях диабетической автономной нейропатии и ремоделирования миокарда. Учитывая рост встречаемости инсулиновой недостаточности среди лиц молодого и среднего возраста, проблема диагностики кардиомиопатии и механизмов ее развития у данной категории больных является весьма актуальной задачей.

Научная новизна исследования

В основу работы положено комплексное изучение клинических, кардиогемодинамических и некоторых иммунных параметров с использованием современных методик исследования, что позволило Ю.В.

Бакаловой выявить ранее не установленные клинико-патогенетические закономерности поражения сердца и прогностические критерии развития этих нарушений у больных сахарным диабетом 1 типа. Кардиомиопатию с учетом критериев исключения диагностировали при выявлении структурно-функциональных нарушений сердца, а именно диастолической дисфункции миокарда левого желудочка при проведении эхокардиографического исследования с оценкой трасмитрального кровотока. Было продемонстрировано, что все пациенты с диастолической дисфункцией имеют синусовую тахикардию и автономную кардиальную нейропатию.

Впервые определены присущие кардиомиопатии ЭхоКГ-признаки: увеличение массы миокарда левого желудочка, индекса массы миокарда левого желудочка, конечного систолического размера левого желудочка, а также типы патологического ремоделирования левого желудочка у лиц, страдающих сахарным диабетом 1 типа. Новым в работе явилось выявление существенных изменений в системе сывороточных цитокинов (интерлейкинов-1β, 6, 10, 17, фактора некроза опухолей-α) у пациентов с сахарным диабетом 1 типа в сравнении с группой здоровых лиц, впервые описано достоверное повышение некоторых из них (IL-1β, IL-6, TNF-α) при формировании диастолической дисфункции левого желудочка.

Впервые построена многофакторная регрессионная модель, включающая прогностические факторы формирования кардиомиопатии при сахарном диабете 1 типа, а именно «стаж» сахарного диабета (годы), наличие диабетической автономной кардиальной нейропатии, концентрацию цитокина интерлейкин-1β. Вклад факторов, включенных в модель, составляет 67,3%, причем положительная предсказующая ценность 76% при уровне значимости p=0,000041, что свидетельствует о высокой достоверности данной математической модели.

Содержание и оформление диссертации

Диссертация Ю.В. Бакаловой построена по традиционному плану, изложена на 110 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора

литературы, описания методов исследования, четырех глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 94 работы отечественных и 57 – зарубежных авторов. Текст иллюстрирован 17 таблицами и 4 рисунками, изготовленными с применением современных методов компьютерной обработки. Присутствие двух клинических примеров облегчает понимание и практическое использование созданной логистической регрессионной модели.

Во введении обоснована необходимость и важность проведенного исследования, приведены данные о научной новизне и практической значимости работы. Четко обозначена цель работы, вытекающие из нее задачи, представлены положения, выносимые на защиту. В обзоре литературы автор описывает механизмы развития сердечно-сосудистых нарушений при сахарном диабете, выделяет нерешенные проблемы, на основе которых сформулирована цель исследования. Большое внимание уделяется специфическим изменениям в сердечной мышце при сахарном диабете 1 типа, которые приводят к развитию диастолической дисфункции и включают в себя целый комплекс кардиальных нарушений (микроангиопатия, автономная нейропатия, интерстициальный кардиосклероз и метаболические сдвиги в кардиомиоците), подчеркивается отсутствие единого терминологического подхода и критериев диагностики этого состояния. Обзор логичен, характеризуется последовательностью изложения, подведением промежуточных итогов в каждом сегменте анализа научных данных.

Во второй главе представлена краткая клиническая характеристика больных, продуманы и выверены критерии включения и исключения. В диссертационной работе использованы доступные в рутинной практике современные клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования, что увеличивает клиническую ценность полученных данных. Для обработки результатов применен современный статистический аппарат,

в том числе многофакторный анализ - метод бинарной логистической регрессии, который выводит полученные в диссертации результаты на принципиально более высокий, в сравнении с однофакторным анализом, научный уровень.

Третья глава посвящена изучению особенностей клинических и эхокардиографических показателей у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. В четвертой главе подробно анализируются данные о содержании пяти основных цитокинов плазмы при поражении сердца у данной категории пациентов. Пятая глава содержит логистическую модель прогнозирования развития кардиомиопатии при сахарном диабете 1 типа. Шестая глава содержит два развернутых клинических примера с наглядной демонстрацией расчета вероятности развития кардиомиопатии, а также клиническим подтверждением расчётных данных спустя год наблюдения. Глава «Обсуждение полученных результатов» интегрирует воедино анализ полученных результатов и актуальные литературные сведения. Выводы и практические рекомендации логичны и обоснованы. В «Заключении» автор кратко излагает результаты диссертационного исследования. Содержание автореферата в полном объеме соответствует основным положениям диссертации.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и практических рекомендаций

Цель и задачи диссертационного исследования сформулированы ясно и корректно. Достоверность полученных данных обусловлена достаточными по размеру выборками, использованием информативных инструментальных и лабораторных методов исследования, грамотно проведенной статистической обработкой материала, что позволило решить поставленные задачи. В частности, диагноз кардиальной автономной нейропатии выставлялся при наличии трех положительных проб, хотя, согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД» (2019 г.), два и более патологических (аномальных) результата теста позволяют

установить данный диагноз. Научные выводы подробно аргументированы и вытекают из результатов исследования, соответствуя задачам исследования. Полученные в диссертации новые данные комплексно рассмотрены, обсуждены и опубликованы в научной литературе (региональный, всероссийский уровни). По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки РФ. Отдельно необходимо подчеркнуть регулярность публикаций полученных результатов исследования – 2014, 2015, 2017 и 2018гг.

Значимость для медицинской науки и практики

Заключается в том, что автором представлена новая научная информация о клинико-патогенетических особенностях формирования кардиомиопатии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Обосновывается целесообразность обследования путем эхокардиографии на предмет ранней диагностики кардиомиопатии (диастолической дисфункции левого желудочка) при длительности заболевания 5 лет и более и/или со сниженнии концентрации интерлейкина-1β и/или при обнаружении диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии.

Результаты диссертационного исследования могут быть использованы в качестве обучающего материала на кафедрах терапевтического профиля, а также в специализированных учреждениях здравоохранения. Основные положения внедрены в учебный процесс на кафедрах госпитальной терапии и эндокринологии, поликлинической терапии с курсом медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, в практическую работу диагностической поликлиники клиники ЧГМА, отделения нефро-эндокринологии ЧУЗ «Клиническая больница “РЖД-Медицина” города Чита», кардиологического диспансера и отделения эндокринологии ГУЗ «Краевая клиническая больница» г. Читы.

Принципиальных замечаний к работе нет. В качестве пожелания – в главе «Материалы и методы» хотелось бы видеть рисунок «Схема-дизайн исследования», который позволит наглядно представить идеологию, этапы исследования и количество выполненных анализов и функциональных тестов на каждом этапе. Также в автореферате и тексте диссертации отсутствует указание на тип клинического исследования, например, одномоментное обсервационное сравнительное исследование пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Для наглядности можно отразить конкретный вклад автора в сбор и анализ данных.

В плане дальнейшей перспективы научной работы было бы весьма интересно при помощи NT-proBNP оценить частоту хронической сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и наличием диастолической дисфункции левого желудочка, поскольку в тексте дисссертации упоминается, что пациентов этой группы «имелись одышка, сердцебиение, перебои в работе сердца, повышенная утомляемость, слабость, ортопноэ», то есть классические клинические проявления этого состояния.

В ходе анализа работы возникли следующие вопросы:

1) Каким образом исключалась полинейропатия недиабетического генеза? Были ли у Вас стандартные опросники для пациентов, упоминающие наиболее частые причины ее развития?

2) Известна ассоциация сахарного диабета типа 1 с аутоиммунным тиреоидитом как проявление аутоиммунного полигландулярного синдрома. Показано, что риск развития аутоиммунного тиреоидита в 3,5 раза выше у GADA-позитивных пациентов. В программу обследования Ваших пациентов не входило обязательное обследование на уровень тиреотропина. Каким образом в этой связи Вы отсеивали пациентов с дисфункцией щитовидной железы, гипотиреоидной полинейропатией (относятся к критериям исключения)?

3) Вы пишете, что «пациенты во всех группах на момент включения в исследование получали интенсифицированную инсулинотерапию, статины

(аторвастатин 20 мг или розувастатин 10 мг)», насколько были сбалансированы эти назначения между группами, в том числе с учетом эквивалентности доз, поскольку факт приема статина может оказать влияние на плазменные уровни цитокинов, в том числе интерлейкина 1-β, который вошел в окончательную регрессионную модель?

4) Расчет индекса массы миокарда левого желудочка с учетом площади поверхности тела не является объективным для лиц с ожирением высоких градаций (индекс массы тела более 35 кг/м.кв). Были ли у Вас такие пациенты?

Заключение. Диссертация Бакаловой Юлии Валерьевны «Клинические и некоторые патогенетические особенности кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни, является самостоятельным научно-квалификационным исследованием, выполненным с применением комплекса методов клинического, инструментального, лабораторного исследования, в которой содержится решение важной научной задачи по определению основных клинико-патогенетических закономерностей поражения сердца у больных сахарным диабетом 1 типа и по разработке прогностических критериев этих нарушений, что имеет существенное теоретическое и практическое значение для специальности 14.01.04 – внутренние болезни и медицины в целом.

Научный труд Ю.В. Бакаловой соответствует пунктам 2 и 3 паспорта научной специальности 14.01.04 – внутренние болезни, выполнен в соответствии с требованиями, предъявляемыми к диссертационным работам на соискание учёной степени кандидата медицинских наук согласно п. 9 «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в редакции от 01.10.2018), а ее

автор достоин присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

27 апреля 2020г.

Официальный оппонент:
профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
д.м.н., доцент Цыганкова Оксана Васильевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; +7(383)2223204; rector@ngmu.ru

Подпись профессора Цыганковой Оксаны Васильевны заверяю
начальник отдела кадров

ОТДЕЛ КАДРОВ

ФГБОУ ВО НГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ
ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ