

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора  
Савченко Андрея Анатольевича на диссертационную работу Муха**

**Наталья Вячеславовны**

**«ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-  
СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОМ КЕТОАЦИДОЗЕ»,  
представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по  
специальности**

**14.03.03 – патологическая физиология**

### **Актуальность темы диссертационной работы**

Принимая во внимание имеющиеся тенденции по увеличению распространённости сахарного диабета 1-го типа (СД-1), проблема патогенеза поражения сердечно-сосудистой системы при кетоацидозе является актуальной и значимой, т.к. до 50-60% СД-1 дебютирует через кетоацидоз. Достаточно часто, этот эпизод в жизни пациентов СД-1 становится фатальным. В результате разнообразных метаболических нарушений на фоне диабетического кетоацидоза происходит поражение всех систем и органов. Поэтому роль острой декомпенсации углеводного обмена в развитии этих нарушений остается не до конца понятной. В связи с вышесказанным, работа Н.В. Муха представляется весьма важной и практически значимой.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций,  
сформулированных в диссертации, их достоверность.**

Проанализировано достаточное количество фактического материала (включены 204 больных сахарным диабетом 1 типа, в том числе 135 пациентов с диабетическим кетоацидозом), полученного автором самостоятельно. Проведено комплексное обследование, состоящее из объективного обследования, проведения ряда лабораторных исследований (жирно-кислотного состава липидов сыворотки крови, энергетического обмена мембран эритроцитов (АТФ, АДФ, АМФ) и плазмы крови (НЭЖК и глицерол), нитроксидпродуцирующей функции эндотелия в плазме крови (NO<sub>2</sub>, NO<sub>3</sub> и NO<sub>x</sub>); маркеров эндотелиальной функции: эндотелин-1, активность фактора Виллебранда, десквамированные эндотелиоциты); степени и скорости агрегации тромбоцитов (спонтанная, АДФ-индуцированная)), а также

инструментальных исследований (эхокардиография, суточное мониторирование ЭКГ, ЛДФ-метрия).

Цель сформулирована конкретно и четко. Задачи диссертационной работы соответствуют поставленной цели. Исследование проведено по строго обозначенному плану, отвечающему требованиям современной науки. Представленный объем материала и его качество являются достаточным для решения поставленных задач, определения выводов и рекомендаций. Проведена тщательная адекватная статистическая обработка с помощью современного компьютерного обеспечения. Положения, выносимые на защиту, обоснованы автором достаточно полно. Научные выводы подробно аргументированы, логически вытекают из результатов работы и отвечают ее задачам.

Результаты работы обсуждены и доложены на конференциях регионального и российского уровня.

#### **Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научная новизна исследования несомненна. Предложена концепция формирования острой метаболической кардиомиопатии при диабетическом кетоацидозе в виде формирования диастолической дисфункции левого желудочка и развития желудочковых тахикардий, в основе которой лежат нарушения энергетического обмена, состава и количества высших жирных кислот, расстройства микроциркуляции.

#### **Значимость полученных данных для патологической физиологии и медицины в целом**

Результаты проведенного исследования позволяют расширить представления о патогенетической взаимосвязи между функциональными нарушениями сердца, сердечными аритмиями, расстройствами микроциркуляции и показателями эндотелиальной функции, сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, составом высших жирных кислот, уровнем и составом адениловых нуклеотидов, вариабельностью ритма сердца, указывающие на основные звенья механизмов поражения сердечно-сосудистой системы при диабетическом кетоацидозе.

Теоретическая и практическая значимость также не вызывают сомнений: подробно описаны механизмы поражения сердца у пациентов с диабетическим кетоацидозом, разработана модель прогнозирования риска

развития желудочковых тахикардий и острой диабетической кардиомиопатии при диабетическом кетоацидозе.

### **Публикации**

Основные результаты диссертационной работы опубликованы в публичной печати: у соискателя имеется 51 работа, в том числе 13 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук, 2 свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ.

### **Структура и содержание работы**

Структура диссертации характеризуется традиционной академической схемой изложения и включает в себя введение, обзор литературы, описание методологии и методов исследования, главы результатов собственных исследований, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 459 источников, из которых 222 – отечественных и 237 – зарубежных. Диссертация иллюстрирована 74 таблицами и 22 рисунками.

В разделе **«Введение»** автором обозначена актуальность темы исследования. Лаконично сформулированы цель и задачи диссертационной работы, описаны новизна, теоретическая и практическая значимость полученных данных. Обозначены публикации по теме диссертации.

**Глава 1** представляет собой литературный обзор. Автором отражены особенности окисления глюкозы в норме и в условиях гипергликемии, современные концепции патогенеза диабетического кетоацидоза. Данная глава посвящена тщательному рассмотрению патогенетических звеньев развития особенностей кардио-гемодинамических расстройств, анализу роли и степени влияния нарушения энергетического и субстратного метаболизма, эндотелиальной дисфункции, сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в патогенезе поражения сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом 1 типа.

**Глава 2** содержит сведения об используемых в работе материалах и методах, структуре и этапах исследования. Содержатся данные о клинической характеристике групп и использованных инструментальных и лабораторных данных. Выбор методов исследования адекватен поставленной цели и отражает современные подходы к оценке структурно-функционального состояния сердца, микроциркуляции, энергетического и субстратного

метаболизма, эндотелиальной дисфункции, сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Статистическая обработка описано детально, проведена корректно, с использованием корреляционного анализа и бинарной логистической регрессии.

**В 3-й главе** представлены результаты собственных исследований, а именно структурно-функциональные изменения миокарда при диабетическом кетоацидозе, в том числе в зависимости от тяжести диабетического кетоацидоза.

**4 глава** посвящена исследованию вариабельности и нарушений ритма сердца при диабетическом кетоацидозе. Автором установлены патогенетические взаимосвязи между показателями вариабельности ритма сердца и параметрами кардиогемодинамики у данной когорты пациентов.

**В 5 главе** продемонстрированы патогенетические закономерности нарушения микроциркуляции при диабетическом кетоацидозе в динамике заболевания, а также в зависимости от степени тяжести кетоацидоза и патогенетические взаимосвязи между параметрами микроциркуляции, показателями кардиогемодинамики и вариабельностью ритма сердца.

**В последующих 6, 7 и 8 главах** представлены показатели энергетического обмена, состава высших жирных кислот липидов сыворотки и эндотелиальной функции при диабетическом кетоацидозе. Автор демонстрирует развитие синдрома нарушения утилизации жирных кислот, характеризующийся увеличением уровня НЭЖК в сыворотке крови; дисбаланса в системе адениловых нуклеотидов; нарушения жирно-кислотного состава липидов сыворотки с увеличением относительного содержания насыщенных жирных кислот и снижением количества ненасыщенных жирных кислот. Выявленная диссертантом эндотелиальная дисфункция, характеризуется разнонаправленными изменениями нитроксидпродуцирующей функции эндотелия, увеличением содержания в сыворотке крови эндотелина-1, активности vWF, циркулирующих эндотелиоцитов, усугубляющаяся по мере увеличения степени тяжести диабетического кетоацидоза. Установленные взаимосвязи между функциональными нарушениями сердца, сердечными аритмиями, расстройствами микроциркуляции и показателями эндотелиальной функции, составом высших жирных кислот, уровнем и составом адениловых нуклеотидов, вариабельностью ритма сердца, указывают на основные

патогенетические механизмы поражения сердечно-сосудистой системы при диабетическом кетоацидозе.

**9 глава** посвящена исследованию сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при диабетическом кетоацидозе и определению его места в закономерностях поражения сердечно-сосудистой системы.

**В 10 главе** определены основные предикторы прогностической модели риска развития острой метаболической кардиопатии и риска развития желудочковых нарушений ритма при диабетическом кетоацидозе. Автором разработаны компьютерные программы в виде калькулятора: «Программа для оценки риска развития желудочковых тахикаритмий» (свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2020667736 от 29.12.2020) и «Программа для определения риска развития диабетической кардиомиопатии при диабетическом кетоацидозе у больных сахарным диабетом 1 типа» (свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2021610659 от 18.01.2021 г).

**В заключительной 11 главе** полученные результаты обобщаются и подвергаются анализу в сравнении с данными современной литературы. Автор формулирует и обосновывает закономерности и взаимосвязи изучаемых процессов.

Автореферат диссертации отражает основные положения диссертации, написан по классическому плану.

По результатам исследования сформулированы 10 выводов и 5 практических рекомендаций, разработана концептуальная схема патогенеза поражения сердечно-сосудистой системы при диабетическом кетоацидозе. Результаты работы внедрены в практическую деятельность медицинских организаций, включены в учебные материалы, используемые на кафедрах госпитальной терапии и эндокринологии, ФПК и ППС, факультетской терапии, патологической физиологии ФГБОУ ВО «Читинской государственной медицинской академии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Принципиальных замечаний к работе не имею, однако в порядке дискуссии хотел бы высказать некоторые замечания, а также задать ряд вопросов:

1. В 5 задаче диссертации отмечена оценка содержания адениловых нуклеотидов в мембранах эритроцитов, что, по-видимому, является

опечаткой, так как их концентрация определялась в выделенных эритроцитах.

2. В диссертации установлены взаимосвязи между функциональными нарушениями сердца и уровнем и составом адениловых нуклеотидов в эритроцитах при диабетическом кетоацидозе. На чем основано положение о взаимосвязи энергетического заряда и фосфатного потенциала эритроцитов с уровнем биоэнергетических процессов в миокардиоцитах?
3. Что первично при диабетическом кетоацидозе: функциональные нарушения в сердце или развитие биохимических и гематологических нарушений (жирнокислотного статуса, концентрации адениловых нуклеотидов, эндотелиальной дисфункции)?
4. Практические рекомендации преимущественно посвящены диагностике диабетической кардиомиопатии. При этом в самой диссертации подробно и последовательно обоснованы патогенетические процессы развития диабетической кардиомиопатии. Что можно рекомендовать больным сахарным диабетом для лечения кардиомиопатии или, еще лучше, для предотвращения ее развития?

### **Заключение**

Диссертация Муха Натальи Вячеславовны «Патогенетические механизмы поражения сердечно-сосудистой системы при диабетическом кетоацидозе», представленное на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как крупное научное достижение: установлены патогенетические механизмы поражения сердца при диабетическом кетоацидозе.

Результаты исследования имеют существенное научно-практическое значение для специальности «Патологическая физиология». Научные результаты соответствуют п. 2 «Изучение общих патогенетических механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенного фактора, в том числе механизмов формирования патологических систем и нарушений информационного процесса, обуславливающих развитие заболеваний», п. 5 «Изучение механизмов, лежащих в основе различных исходов и осложнений

болезни; анализ причин развития неполного выздоровления и формирования на этой основе последующего состояния предболезни», п. 8 «Анализ взаимоотношений общего и частного, части и целого, единства и борьбы противоположностей в динамике развития патологического процесса» и п. 9 «Изучение этиологии, патогенетических и саногенетических механизмов при заболеваниях конкретных органов и систем, а также патогенетических основ их клинической симптоматики» паспорта специальности 14.03.03 – патологическая физиология (медицинские науки).

Диссертация соответствует требованиям п.9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. № 842, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор, Муха Наталья Вячеславовна, заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.03 - «патологическая физиология».

«26» мая 2021 г.

**Официальный оппонент:**

Федеральное государственное бюджетное  
научное учреждение «Федеральный исследовательский  
центр «Красноярский научный центр Сибирского  
отделения Российской академии наук»,  
научно-исследовательский институт медицинских  
проблем Севера, профессор, д.м.н.

 А.А. Савченко

Данные о докторе медицинских наук, профессоре  
Савченко А.А. заверяю:

Ученый секретарь

Федерального государственного бюджетного  
научного учреждения «Федеральный исследовательский  
центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения  
Российской академии наук», обособленного подразделения  
«НИИ медицинских проблем Севера»,  
кандидат медицинских наук



А.Ю. Холомеева

Адрес: 660036, г. Красноярск, ул. Академгородок, 50; тел. +7 905 9713715  
[aasavchenko@yandex.ru](mailto:aasavchenko@yandex.ru)



личную подпись  
Савченко, Наталья Вячеславовна  
Специалист  
по кадрам  
О.И. Сусарева