

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора Ситниковой Марии Юрьевны
на диссертационную работу Абдуллаева Олима Абдурахмон угли
«Пути оптимизации медикаментозной терапии декомпенсации
кровообращения у больных хронической сердечной недостаточностью,
страдающих сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук по специальности 3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

Актуальность темы диссертационной работы

В реальной клинической практике одной из ведущих причин госпитализации пациентов в терапевтические отделения является декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН). В первые месяцы после выписки смертность и риск регоспитализации остаются по-прежнему неприемлемо высокими и достигают 15% и 30%, соответственно.

Следует признать, что в отличие от терапии ХСН вне декомпенсации, для которого модифицирующий эффект квадротерапии считается эталонным методом лечения, в терапии декомпенсации не существует схем медикаментозной терапии, радикально улучшающих клинические исходы. Поэтому поиск новых схем коррекции декомпенсации ХСН остается актуальной задачей.

Высокая эффективность ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2), подтвержденная в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях у пациентов с ХСН: SOLOIST-WHF, EMPAG-HF, EMPA-RESPONSE-AHF и другие – и приводящая к снижению риска смерти или регоспитализации по поводу ХСН, – неоспоримый медицинский факт, частично обусловленный одним из многочисленных механизмов действия этих препаратов – мочегонным/натрийуретическим эффектом иНГЛТ-2.

Следует признать, что лишь небольшая часть пациентов (до 10%), включенных в эти исследования, имела клинические признаки декомпенсации кровообращения. Работа SOLOIST-WHF, традиционно считающаяся исследованием, выполненным у больных с декомпенсацией кровообращения, включала до 50% пациентов после выписки из стационара и стабилизации состояния.

Таким образом, влияние иНГЛТ-2 на динамику клинической симптоматики и исходы декомпенсации ХСН представляет клинический интерес и остается предметом исследований.

Кроме того, основным препаратом, эффективность которого оценивалась у пациентов с декомпенсацией ХСН, был эмпаглифлозин. Данные об эффективности дапаглифлозина в качестве компонента терапии декомпенсации кровообращения в настоящий момент представлены только в одном наблюдательном исследовании. Вопрос применения дапаглифлозина изучается в нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях: DISTATE-AHF и DAPA ACT HF-TIMI 68, – результаты которых еще не опубликованы.

Таким образом, исходя из вышеизложенных пунктов, диссертационная работа Абдуллаева О.А., посвященная прямому сравнению эффективности препаратов группы иНГЛТ-2 при декомпенсации кровообращения у больных ХСН, является актуальной как с научной, так и практической точек зрения.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации Абдуллаева О.А., обладают высокой степенью обоснованности благодаря проведенному анализу множества отечественных и зарубежных исследований по рассматриваемой теме. Исследование основано на значительном количестве пациентов, а также на применении различных лабораторных и инструментальных методов диагностики. В частности,

использованы современные подходы к диагностике задержки жидкости при декомпенсации кровообращения, такие как измерение уровня внеклеточной жидкости с помощью биоимпедансометрии и оценка количества В-линий с помощью ультразвукового исследования легких и плевральных полостей по методике G. Volpicelli.

В ходе исследования была выполнена корректная статистическая обработка полученных данных, в том числе с использованием нескольких пакетов статистических программ, что позволило сформулировать достоверные выводы и практические рекомендации, которые могут быть использованы в клинической практике.

Все заявленные в исследовании задачи и цель работы выполнены, дизайн исследования сформулирован четко и структурировано. Полученные выводы и рекомендации полностью соответствуют представленной цели и задачам и подробно описаны в диссертационной работе.

Достоверность и научная новизна положений, выводов и рекомендаций

При анализе данных, представленных в литературе, выявлено множество результатов клинических исследований, посвященных различным аспектам терапии пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности как на фоне сахарного диабета 2 типа, так и без него, а также течению хронической болезни почек у больных с сопутствующими ХСН и СД 2 типа. Однако исследований, направленных на оптимизацию медикаментозной терапии декомпенсации кровообращения у пациентов с сочетанием всех трех заболеваний, не существует.

В диссертации Абдуллаева О.А. обоснована необходимость применения иНГЛТ-2 для улучшения динамики отечного синдрома и обеспечения нефропротекции у пациентов, получающих высокие дозы петлевых диуретиков. Проведен сравнительный анализ результатов стандартной мочегонной терапии и терапии, основанной на комбинации «петлевые диуретики и иНГЛТ-2», в ранний

период госпитализации по поводу декомпенсации кровообращения. Также предпринята попытка стандартизации диуретической терапии с использованием петлевых диуретиков на основе уровня натрийуреза. В дальнейшем был проведен сравнительный анализ результатов стандартной мочегонной терапии и терапии комбинацией «петлевые диуретики и иНГЛТ-2» в отдаленный период после выписки пациентов, с целью оценки рисков сердечно-сосудистых событий на фоне длительной терапии иНГЛТ-2. Изучена корреляция между количеством внеклеточной жидкости, уровнем СДЛА и СКФ в зависимости от уровня натрийуреза.

Тема диссертации обладает высокой практической значимостью, поскольку затрагивает разработку индивидуализированных, эффективных и безопасных стратегий лечения для тяжелых коморбидных пациентов.

Практическая значимость диссертационной работы

Полученные результаты в ходе проведенного исследования позволили сформулировать четкие выводы и дальнейшие практические рекомендации, которые могут быть использованы в клинической практике врачей.

На основе проведенного исследования была подтверждена эффективность и безопасность терапии, основанной на комбинации «петлевые диуретики и иНГЛТ-2». Также предложен метод оптимизации ведения пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности на фоне сахарного диабета 2 типа и хронической болезни почек, который позволяет снизить риск сердечно-сосудистых событий, а также развитие острого почечного повреждения или прогрессирование хронической болезни почек в ранний период госпитализации.

Результаты работы были внедрены в практическую деятельность отделения реанимации и интенсивной терапии для пациентов с острым инфарктом миокарда в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева» и в 1-м кардиологическом отделении Государственного

бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Госпиталь для ветеранов войн № 3».

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа Абдуллаева О.А. представлена полностью в научном стиле, изложена на 124 страницах. Структура и основное содержание работы: введение, 4 главы, заключение, выводы, практические рекомендации. Главы представлены следующим образом: обзор литературы; материал и методы исследования; результаты исследования; обсуждение полученных результатов. В работе содержатся 35 таблиц и 10 рисунков. Список литературы представлен как отечественными, так и зарубежными источниками; упомянут 121 источник (15 отечественных и 106 зарубежных).

Введение диссертационной работы включает описание актуальности исследования, раскрываются цель и задачи, научная новизна полученных результатов, теоретическая и практическая значимость работы, а также основные положения, выносимые на защиту. Во введении также кратко изложены методология и методы исследования.

В первой главе представлен *обзор литературы* по проблематике исследования. Раскрыты основные подходы при выборе тактики диуретической терапии (ДТ) в период декомпенсации сердечной недостаточности (ДСН), подробно и в хронологическом порядке изложен опыт применения иНГЛТ-2 при лечении хронической сердечной недостаточности и в ДСН, сформулированы и полноценно раскрыты проблемы коррекции объема жидкости в этот период. Обзор литературы содержит наиболее актуальные данные отечественных и зарубежных работ по проблематике исследования.

Во второй главе представлены *материал и методы исследования*. Четко и структурировано изложен дизайн диссертационной работы. Подробно описаны пациенты, включенные в исследование, а также все используемые методы

исследования. Приведены критерии для определения ДСН, выявления острого повреждения почек в период декомпенсации сердечной недостаточности. Во второй главе также подробно представлен статистический анализ полученных данных.

Третья глава посвящена *результатам исследования*: общей характеристике пациентов, госпитализированных в отделение интенсивной терапии по поводу ДСН, а также описанию динамики основных критериев эффективности ДТ: массы тела, диуреза, натрийуреза, количества внеклеточной жидкости, уровня NT-proBNP, фракции выброса левого желудочка, уровня СДЛА, количества В-линий у больных в контрольной и основной группах на фоне терапии петлевыми диуретиками и комбинацией «петлевые диуретики + иНГЛТ-2», соответственно, в течение 5-ти дней наблюдения. Втором проведено сравнение эффективности двух представителей класса иНГЛТ-2, разрешенных к применению в РФ при ХСН - дапаглифлозина и эмпаглифлозина - у больных в период декомпенсации ХСН. В рамках исследования также проведен анализ влияния комбинации «петлевые диуретики + иНГЛТ-2» на функцию почек при декомпенсации кровообращения, выявивший определенный нефропротективный эффект такой комбинации по сравнению с применением исключительно петлевых диуретиков.

В четвертой главе представлено подробное *обсуждение* полученных результатов: проведен анализ многочисленных исследований и сравнение с полученными данными.

В диссертационной работе традиционно присутствуют *заключение*, обобщающие полученные данные, *выводы*, *перспективы* и *практические рекомендации*.

Автореферат диссертации содержит все основные данные, полученные в ходе исследования, и раскрывает решение всех поставленных задач. Он сформулирован корректно и соответствует всем требованиям.

По теме диссертационной работы опубликовано 2 статьи в журналах, входящих в перечень научных рецензируемых изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикаций материалов диссертаций. Результаты работы были доложены диссертантом лично в виде устных докладов и вошли в сборники тезисов конгрессов: Российский Национальный Конгресс Кардиологов (Казань, 2022), 18-й Национальный Конгресс Терапевтов (Москва, 2023), Национальный конгресс с международным участием «Сердечная недостаточность 2023» (Москва, 2023), Российский национальный конгресс кардиологов 2024: III Всероссийский конкурс Российского кардиологического общества на лучшее инновационное исследование в области кардиологии, выполненное в рамках вузовских научно-исследовательских работ (Санкт-Петербург, 2024).

Принципиальных замечаний к диссертации нет. Работа написана хорошим литературным языком, логична и ход изложения строго подчинен основной рабочей гипотезе. Однако, выявлено небольшое количество грамматических ошибок и опечаток (например, стр. 16 «две тактики... проверялась», стр. 18 – «в группе с ацетазоламида» и др).

В ходе анализа работы возникли *вопросы*, отражающие общий интерес к результатам представленного исследования:

1) В критериях невключения отсутствует показатель величины СКФ, являющийся важным фактором, лимитирующим назначение глифлозинов при ХСН и ХБП. С чем это связано?

2) Включались ли пациенты, у которых была потребность в применении инотропной поддержки и пациенты с признаками терминальной стадии ХСН?

3) Комплекс терапевтического воздействия при декомпенсации ХСН включает, помимо диуретической терапии, коррекцию причины декомпенсации, корректировку гемодинамических показателей (ЧСС, АД и пр.). Были ли сопоставимы в исследованных группах отдельные основные причины декомпенсации ХСН (например, дестабилизация артериальной гипертензии,

тахисистолическая ФП, обострение хр. инфекции/острая инфекция, прием НПВС, брадизависимая ХСН и пр.) у исследованных пациентов и как проводилась их коррекция в разных группах?

4) Какой параметр эффективности диуретической терапии Вам представляется наиболее информативным и более других ассоциируется со стабилизацией состояния к моменту выписки пациента?

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным

Положением о порядке присуждения ученых степеней

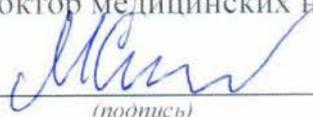
Таким образом, диссертационная работа Абдуллаева Олима Абдурахмон угли на тему: «Пути оптимизации медикаментозной терапии декомпенсации кровообращения у больных хронической сердечной недостаточностью, страдающих сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек», является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН, директора Института клинической медицины, заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней №1 Института клинической медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), заслуженного врача РФ Арутюнова Григория Павловича, содержащей новое решение актуальной научной задачи – оптимизация терапии коррекции декомпенсации кровообращения с помощью контролируемого усиления натрийуреза, имеющей существенное значение для кардиологии.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертация Абдуллаева Олима Абдурахмон угли полностью соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016 г., № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации 21.04.2016 г. и в

действующих редакциях), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Абдуллаев О.А. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Официальный оппонент:

Главный научный сотрудник и профессор кафедры факультетской терапии Института медицинского образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор



Ситникова Мария Юрьевна

Подпись доктора медицинских наук, профессора Ситниковой Марии Юрьевны заверяю:

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор



Недошвин Александр Олегович

«22» января__ 2024 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.

Телефон, e-mail учреждения: 8 (812) 702-37-30, fmrc@almazovcentre.ru.