

ОТЗЫВ

официального оппонента - доктора медицинских наук, члена-корреспондента РАН, профессора Петуниной Нины Александровны
на диссертационную работу Боевой Валентины Владимировны на тему:
«Скрининг, диагностика и лечение ранних нарушений углеводного обмена»,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности: 14.01.02 «Эндокринология»

Актуальность темы научного исследования

Сахарный диабет (СД) 2 типа является социально-значимым и одним из самых тяжелых заболеваний в современной медицине, приводящим не только к инвалидизации, но и высоким показателям преждевременной смерти данной категории пациентов. Основными причинами высокой смертности при СД 2 типа являются позднее выявление заболевания и несвоевременное начало лечения, приводящие уже в его дебюте к формированию осложнений в 50% случаев. Поздняя диагностика нарушений углеводного обмена приводит к развитию неконтролируемой глюкозотоксичности уже на стадии предиабета. В реальных условиях СД 2 типа, за редчайшим исключением, никогда не сопровождается клинической симптоматикой, кроме избыточной массы тела, т.е. долгие годы в подавляющем большинстве случаев протекает бессимптомно, поэтому диагностируется случайно (на фоне острого инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения и др.). Нарушенная гликемия натощак (НГН) и нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) без активного выявления диагностируются еще реже и также случайно. В большинстве случаев эти категории ранних нарушений углеводного обмена, т.е. стадия предиабета, остаются не распознанными, а больные не используют шанс нормализовать углеводный обмен или отдалить сроки дебюта СД 2 типа.

Решением данной проблемы являются активный скрининг и раннее выявление любых категорий дисгликемии, а также использование ранней медикаментозной терапии, направленной на ликвидацию глюкозотоксичности. Однако подходы к критериям отбора пациентов для проведения скрининга существенно отличаются в разных странах мира.

В практическом здравоохранении очень часто не соблюдаются принципы преаналитической подготовки образцов крови, что приводит к искажению результатов скрининга и поздней диагностике нарушений углеводного обмена. В связи с этим значимой задачей является более широкое внедрение в клиническую практику необходимых правил преаналитической подготовки образцов крови перед забором глюкозы венозной плазмы.

Не менее распространенной и актуальной проблемой является отсутствие раннего назначения медикаментозной терапии пациентам с нарушенной гликемией натощак и нарушенной толерантностью к глюкозе с целью медикаментозной профилактики СД 2 типа, а также ее краткосрочность применения во времени.

Таким образом, диссертационная работа Боевой В.В., имеющая целью оптимизировать алгоритм селективного скрининга, диагностики и лечения ранних стадий нарушений углеводного обмена среди лиц с факторами риска развития СД 2 типа и оценить эффективность медикаментозной коррекции предиабета, несомненно, является актуальной и представляет научный и практический интерес.

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

Диссертационное исследование хорошо методически выстроено. Цель и задачи диссертационного исследования сформулированы четко, убедительно, соответствуют теме работы и позволяют ее раскрыть. Работа базируется на достаточном количестве клинического материала и включает оценку двух этапов исследования: **1 этап:** а) сплошной скрининг на наличие нарушений углеводного обмена с использованием глюкозы венозной плазмы натощак среди 1136 лиц, пришедших на дополнительную диспансеризацию; диагностика состояния углеводного обмена у лиц, прошедших скрининг, с уровнем глюкозы венозной плазмы натощак $\geq 6,1$ ммоль/л ($n=254$) и глюкозы венозной плазмы натощак $\geq 5,6 \leq 6,0$ ммоль/л при наличии метаболического синдрома и/или факторов риска СД 2 типа ($n=277$); б) изменение образа жизни и медикаментозная профилактика СД

2 типа у лиц с НГН/НТГ; изучение динамики состояния углеводного обмена и частоты конверсии НГН/НТГ в СД 2 типа и нормогликемию в течение 3 лет активного наблюдения (n=151) **2 этап:** Оценка долгосрочных исходов, а именно - исследование частоты и типа конверсии предиабета в иные категории состояния углеводного обмена (СД 2 типа/нормогликемию) через 10 лет после окончания периода активного наблюдения (n=115).

Оптимизированный алгоритм селективного скрининга, диагностики и лечения ранних нарушений углеводного обмена обоснован результатами проведенного исследования и современными методами статистического анализа.

Научные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации являются итогом глубокого анализа результатов, логичны, хорошо обоснованы и полностью аргументированы данными, полученными в ходе выполненной работы.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Данные, полученные автором в процессе работы, обладают научной новизной. Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций диссертации обеспечена использованием в качестве теоретической и методологической базы фундаментальных научных трудов, публикаций, посвященных изучению вопросов скрининга, диагностики ранних нарушений углеводного обмена, методов их коррекции, достаточным количеством обследованных пациентов, использованием современных методов обследования с тщательным соблюдением правил преаналитической подготовки образцов крови.

Научная новизна исследования обусловлена тем, что детально изучена и проанализирована частота выявления нарушений углеводного обмена у лиц с глюкозой венозной плазмы натощак $\geq 5,6 \leq 6,0$ ммоль/л, считающейся нормой, и у обследуемых с исходной глюкозой венозной плазмы натощак $\geq 6,1 \leq 6,9$ ммоль/л. Новыми представляются данные о том, что частота нарушений углеводного обмена между сравниваемыми группами не различалась, что

диктует необходимость обязательного проведения перорального теста толерантности к глюкозе всем лицам с глюкозой венозной плазмы натощак $\geq 5,6$ $\leq 6,0$ ммоль/л при наличии метаболического синдрома и хотя бы одного из факторов риска развития СД 2 типа.

В работе установлена частота конверсии нормальной толерантности к глюкозе, выявленной по результатам перорального теста толерантности к глюкозе, в различные категории дисгликемии за три года наблюдения. Автору удалось показать необходимость ежегодных ретестов всем обследованным с нормогликемией, у кого в прошлом была зафиксирована глюкоза венозной плазмы натощак 5,6-6,9 ммоль/л.

Оригинальность исследования заключается в том, что доказана безопасность и эффективность ранней и длительной (более 10 лет) медикаментозной профилактики СД 2 типа метформином в сочетании с изменением образа жизни у лиц с начальными нарушениями углеводного обмена. Проведена оценка сердечно-сосудистой безопасности применения метформина в долгосрочной перспективе.

Автор убедительно показал, что для клинической практики важно проводить обследование на предмет наличия хронических осложнений синдрома гипергликемии как среди пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа, так и предиабетом.

Таким образом, научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации Боевой В.В., обоснованы и достоверны.

Практическая значимость работы

Практическая значимость диссертационного исследования Боевой В.В. несомненна. В диссертационной работе определены критерии отбора пациентов для селективного скрининга нарушений углеводного обмена. Автором показана высокая эффективность определения глюкозы венозной плазмы натощак в качестве основного метода при проведении скрининга нарушений углеводного обмена. В работе доказана эффективность рекомендаций IDF (2006) в алгоритме диагностики дисгликемии. Продемонстрирована важность использования

правильных методов преаналитической подготовки образцов крови. Показана эффективность внедрения оптимизированного алгоритма скрининга и диагностики нарушений углеводного обмена в масштабах Тамбовской области, который можно успешно экстраполировать на другие субъекты Российской Федерации. Целесообразность практического использования полученных результатов подтверждают акты внедрения в практическую и учебную работу.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Боевой В.В. написана по классическому плану, содержит следующие главы: введение, обзор литературы, материалы и методы, собственные результаты исследования, отдаленные результаты, результаты внедрения алгоритма селективного скрининга, диагностики и лечения ранних нарушений углеводного обмена в масштабах Тамбовского района и Тамбовской области, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы и сокращений, приложения. Все указанные главы характеризуются структурированной основой, отражающей цель исследования и раскрывающей поставленные задачи.

Диссертационная работа написана грамотным научным языком, обладает четкой структурой, характеризуется аргументированностью и обстоятельностью изложения материала, оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ.

Объем работы составляет 227 машинописных листов, текст наглядно иллюстрирован 34 рисунками и 76 таблицами. Автором аргументированно изложена актуальность и степень разработанности проблемы, четко сформулированы цели и задачи исследования.

Обзор литературы, написанный с использованием 66 отечественных и 105 зарубежных публикаций содержит последние научные сведения об особенностях эпидемиологии нарушений углеводного обмена, информацию о вопросах патогенеза сахарного диабета 2 типа и способах медикаментозной профилактики СД 2 типа среди пациентов с ранними стадиями нарушений углеводного обмена.

В главе «Материалы и методы» четко изложены критерии включения, исключения и невключения пациентов, дана клиническая характеристика

исследуемой выборки пациентов, подробно описаны методики и дизайн исследования, представлены методы статистической обработки данных.

В главе «Результаты собственного исследования» отражены результаты обследования четырех групп пациентов, сформированных по результатам проведенной расширенной диагностики в первый год исследования: с нормальной толерантностью к глюкозе, НГН, НТГ и СД 2 типа. Подробно описаны результаты активного наблюдения в течение трех лет пациентов с нормальной толерантностью к глюкозе и медикаментозной профилактики СД 2 типа в сочетании с изменением образа жизни среди пациентов с предиабетом, а именно группы НГН на фоне терапии метформином, группы НТГ на фоне терапии метформином и группы НТГ на фоне комбинированной терапии метформином и акарбозой.

В главе «Отдаленные результаты» приводятся результаты обследования пациентов с предиабетом через 10 лет после окончания периода активного наблюдения, стратифицированных по наличию или отсутствию медикаментозной профилактики.

В главе «Результаты внедрения алгоритма селективного скрининга, диагностики и лечения ранних нарушений углеводного обмена в масштабах Тамбовского района и Тамбовской области» описана эффективность проводимых скрининговых мероприятий после активного применения внедренного оптимизированного алгоритма.

В заключении результаты собственного исследования проанализированы с учетом имеющихся данных литературы.

Выводы и практические рекомендации конкретны, обоснованы и соответствуют изложенному фактическому материалу. Список литературы свидетельствует о глубоком подходе автора к теме исследования.

Замечания к диссертации носят в основном рекомендательный характер и не влияют в целом на общую положительную оценку работы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Имеет место полное соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации. Положительной стороной являются широкая апробация основных положений работы на международных и российских конференциях, публикации в центральной печати: автором опубликовано 8 научных работ, из них в научных рецензируемых изданиях ВАК - 4, включая одну статью в издании, индексируемом в международной базе данных Scopus.

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней

Диссертационная работа Боевой Валентины Владимировны на тему: «Скрининг, диагностика и лечение ранних нарушений углеводного обмена», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – Эндокринология, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием по актуальной теме, результаты которого имеют существенное значение для современной эндокринологии. На основании выполненных автором работ разработаны положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение научной проблемы оптимизации алгоритма селективного скрининга, диагностики и лечения ранних нарушений углеводного обмена, имеющей важное значение для соответствующей отрасли медицинской науки.

Представленная работа соответствует паспорту научной специальности 14.01.02 «Эндокринология» по п.6 - «профилактика, выявление и эпидемиология эндокринных заболеваний, диспансерное наблюдение за больными, страдающими эндокринными заболеваниями, статистическая отчетность и обработка статистических данных».

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Боевой Валентины Владимировны полностью

соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Правительством Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановления Российской Федерации №426 от 20.03.2021г.), предъявляемым к кандидатской диссертации. Автор диссертации заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – Эндокринология. Медицинские науки.

Официальный оппонент:

заведующая кафедрой эндокринологии

Института клинической медицины

им. Н.В. Склифосовского,

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Минздрава России (Сеченовский Университет)

доктор медицинских наук, член – корреспондент РАН

профессор

(14.01.02 – эндокринология)

Петунина Нина Александровна

« 26 » июля 2022г.

Подпись д.м.н. профессора Н.А. Петуниной заверяю

Учёный секретарь ФГАОУ ВО Первый

МГМУ им. И.М. Сеченова

Минздрава России (Сеченовский Университет)

Доктор медицинских наук, профессор



О.М. Воскресенская

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2.

Тел.: +7(495)6091400 Web-сайт: <http://sechenov.ru/> Адрес электронной почты: expedition@mma.ru