



«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Минздрава России,

Д.м.н., профессор

Н.И. Крихели

« 23 » августа 2022г.

ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет о научной и практической ценности диссертации Боевой Валентины Владимировны «Скрининг, диагностика и лечение ранних нарушений углеводного обмена» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 - эндокринология

Актуальность темы диссертации

Ранние нарушения углеводного обмена (предиабет) диагностируются значительно реже их реальной распространенности. Пациенты с выявленным предиабетом далеко не всегда получают адекватное лечение. Это ускоряет сроки его конверсии в сахарный диабет (СД) 2 типа, который также диагностируется со значительным опозданием, что приводит к быстрому прогрессированию витальных осложнений синдрома гипергликемии и инвалидизации больных.

Рекомендациям Международной федерации диабета (IDF, 2006) использовать пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ) с 75 г глюкозы для исключения любых категорий нарушений углеводного обмена у лиц с глюкозой венозной плазмы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л при наличии у них метаболического синдрома, нередко не уделяется должного внимания, что увеличивает количество не диагностированных случаев предиабета.

Перечисленные факторы обусловили выбор цели данного исследования. Диссертационная работа Боевой В.В. посвящена актуальной проблеме оптимизации алгоритма селективного скрининга, диагностики и лечения ранних стадий нарушений углеводного обмена среди лиц с факторами риска развития сахарного диабета 2 типа и оценке эффективности

медикаментозной коррекции предиабета.

Высокие темпы распространенности ранних нарушений углеводного обмена и сахарного диабета 2 типа, а также увеличение показателей смертности среди данной категории пациентов диктуют необходимость модернизации алгоритма скрининга, ранней диагностики и лечения предиабета. Таким образом, диссертационная работа Боевой В.В., посвященная изучению этих важных задач, является крайне актуальной.

Научная и практическая ценность диссертации

В диссертационной работе определена частота 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 с использованием строгих правил преаналитической подготовки образцов крови. Показано, что частота нарушений углеводного обмена между сравниваемыми группами не различалась, что диктует необходимость обязательного проведения ПТТГ с 75 г безводной глюкозы всем лицам с глюкозой венозной плазмы натощак $\geq 5,6 \leq 6,0$ ммоль/л при наличии метаболического синдрома и хотя бы одного из значимых факторов риска развития СД 2 типа. Полученные в работе результаты доказывают эффективность рекомендаций IDF (2006) в алгоритме диагностики дисгликемии и важность использования правильных методов преаналитической подготовки образцов крови перед исследованием глюкозы венозной плазмы.

Автором установлена частота конверсии нормальной толерантности к глюкозе, выявленной по результатам перорального теста толерантности к глюкозе в 1-й год обследования, в различные категории гипергликемии за три года последующего активного наблюдения. Показана необходимость ежегодного ретестирования всем обследованным с нормогликемией, у кого ранее была зафиксирована глюкоза венозной плазмы натощак 5,6-6,9 ммоль/л.

В работе доказана безопасность и эффективность ранней и долгосрочной (более 10 лет) медикаментозной профилактики СД 2 типа метформином в сочетании с изменением образа жизни у лиц с предиабетом.

Полученные результаты внедрения оптимизированного алгоритма скрининга и диагностики нарушений углеводного обмена в масштабах Тамбовской области могут быть успешно экстраполированы на другие регионы Российской Федерации, что позволит выявлять любые нарушения углеводного обмена на самых ранних стадиях.

Предложенная новая научная концепция ложится в основу доступного для практического здравоохранения оптимизированного алгоритма скрининга, диагностики и лечения ранних нарушений углеводного обмена с целью снижения инвалидизации и смертности среди пациентов с предиабетом и СД 2 типа и улучшения их качества жизни.

Таким образом, полученные автором данные являются важными как с практической, так и с научной точки зрения.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Степень достоверности результатов, выводов и рекомендаций диссертации обеспечивается научной постановкой цели и задач исследования, подтверждается достаточным количеством пациентов, прошедших скрининг нарушений углеводного обмена ($n=1136$) и последующую диагностику (531 из 1136) с использованием глюкозы венозной плазмы и всех необходимых правил преаналитической подготовки образцов крови, достаточным количеством пациентов, включенных в анализ отдаленных результатов ($n=115$), а также обоснована выбором высокоточных лабораторных и инструментальных методов исследования.

Для обеспечения доказательности полученных результатов были применены современные инструменты статистического анализа. Статистическая обработка материалов работы проводилась с использованием пакета программ Statistica ver. 12.5 (TIBCO Software Inc., USA), XLSTAT ver. 2014.5 (Addinsoft Inc., USA) на персональном компьютере. Для проверки

выборки на нормальное распределение использовался критерий Колмогорова-Смирнова. Количественные результаты представлены в виде $M \pm SD$, где M - выборочное среднее, SD - стандартное отклонение. Категориальные (качественные) данные описаны с помощью частот, долей, процентов, с указанием доверительных интервалов, равные 95%. Достоверность различий определяли с помощью t -критерия Стьюдента. Результаты признавали значимыми при уровне вероятности $p < 0,05$. При отсутствии нормального распределения сравниваемых совокупностей применялся непараметрический критерий U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения двух связанных (парных) выборок по уровню какого-либо количественного признака, измеренного в непрерывной или в порядковой шкале, использовался критерий Вилкоксона. При сравнении показателей для двух независимых выборок использованы методы непараметрической статистики, метод χ^2 Пирсона, для зависимых выборок - критерий Мак-Немара, дисперсионный анализ Фридмана, тест Неменьи, Q-критерий Кокрена. Для определения разницы между параметрами в различных группах использовали поправку Бонферрони для множественных сравнений. В расчете статистической значимости при анализе таблиц сопряженности для малых выборок использовался точный тест Фишера.

Основные положения диссертационного исследования доложены и обсуждены на российских и международных конференциях и конгрессах. По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них в научных рецензируемых изданиях ВАК - 4, включая одну статью в издании, индексируемом в международной базе данных Scopus.

Значимость полученных результатов для развития соответствующей отрасли науки и практики

Научно-исследовательская работа Боевой В.В. имеет высокую практическую значимость. Полученные результаты вносят значительный вклад в развитие современных представлений об алгоритме скрининга, ранней диагностики нарушений углеводного обмена и мерах медикаментозной профилактики сахарного диабета 2 типа на самых ранних

стадиях предиабета. Описанные результаты долгосрочной профилактики сахарного диабета 2 типа с использованием метформина в сочетании с изменением образа жизни и оценки сердечно-сосудистых рисков среди пациентов с предиабетом открывают перспективы новых исследований в эндокринологии. Представленный оптимизированный алгоритм скрининга, диагностики и лечения ранних нарушений углеводного обмена может быть учтен при создании федеральной программы скрининга, диагностики нарушений углеводного обмена и ранней вторичной профилактики СД 2 типа, а также может быть включен в отечественные клинические рекомендации «Сахарный диабет 2 типа у взрослых», а именно в разделы «диагностика» и «профилактика» заболевания. Оптимизированный алгоритм скрининга и диагностики дисгликемии может быть использован при проведении диспансеризации населения и профилактического медицинского осмотра, а также в рутинной практике врачей-эндокринологов, терапевтов и врачей общей практики.

Результаты проведенного исследования внедрены в клиническую практику эндокринологического отделения ФГБУ ФКЦ ВМТ ФМБА России, поликлинического отделения ТОГБУЗ «Тамбовская центральная районная больница», ГБУЗ «Тамбовская областная клиническая больница им. В.Д. Бабенко». Основные научные положения диссертационной работы используются в научно-педагогической работе кафедры эндокринологии и диабетологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа Боевой В.В. написана по классическому плану, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов исследования и их обсуждения, отдаленных результатов, результатов внедрения алгоритма селективного скрининга, диагностики и лечения ранних нарушений углеводного обмена в масштабах Тамбовского района и Тамбовской области, выводов, практических рекомендаций, перспективы дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка используемой литературы и

приложений. Диссертация изложена на 227 страницах печатного текста, иллюстрирована 34 рисунками и 76 таблицами. Список литературы представлен 171 источниками, из которых 66 отечественных и 105 зарубежных.

Во введении дано обоснование к проведению данного исследования, четко сформулированы цель и задачи работы. Научная новизна и практическая значимость работы прослеживается непосредственно из полученных данных и не вызывает сомнений. В первой главе представлен подробный обзор литературы, детально освещается современное состояние вопроса. Отображены данные как отечественных, так и зарубежных ученых. Во второй главе подробно представлена характеристика исследуемой выборки пациентов, изложены критерии включения, исключения и невключения пациентов в исследование, описаны методы статистической обработки и анализа полученных результатов. В третьей, четвертой и пятой главах представлены результаты проведенных исследований и их обсуждение. Доказана эффективность рекомендаций IDF (2006) в алгоритме диагностики нарушений углеводного обмена, использование которых позволило выявить пациентов с предиабетом. 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 или его комбинации с акарбозой. Детально изложена динамика состояния углеводного обмена у пациентов наблюдаемых групп в зависимости от исходного уровня глюкозы венозной плазмы натощак. Доказана безопасность и эффективность ранней медикаментозной терапии у лиц с предиабетом. Подробно представлены результаты обследования пациентов с ранними нарушениями углеводного обмена на предмет наличия осложнений синдрома гипергликемии в зависимости от исходного уровня глюкозы венозной плазмы натощак. В ходе анализа отдаленных результатов продемонстрирована безопасность и эффективность длительного (более 10

лет) приема метформина в сочетании с изменением образа жизни у лиц с предиабетом. Описана эффективность проводимых скрининговых мероприятий после активного применения внедренного оптимизированного алгоритма. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из основных положений работы, отражают основные результаты выполненного исследования, полностью соответствуют поставленным задачам.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты работы будут использованы при проведении скрининга и диагностики нарушений углеводного обмена среди лиц с факторами риска развития сахарного диабета 2 типа, а также при наблюдении и лечении пациентов с предиабетом. Основные результаты диссертационного исследования рекомендуется включить в образовательные программы высшего профессионального и дополнительного образования, осуществляющих подготовку медицинских кадров и профессорско-преподавательского состава.

Замечания по работе

Принципиальных замечаний к диссертационной работе Боевой В.В. «Скрининг, диагностика и лечение ранних нарушений углеводного обмена» нет.

Заключение

Таким образом, диссертация Боевой В.В. на тему: «Скрининг, диагностика и лечение ранних нарушений углеводного обмена» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи - оптимизации алгоритма селективного скрининга, диагностики и лечения ранних нарушений углеводного обмена на основании анализа результатов проведенного сплошного скрининга, расширенной диагностики с использованием рекомендаций IDF (2006) и точных правил преаналитической подготовки образцов крови, определения критериев отбора пациентов для селективного скрининга, оценки результатов ранней медикаментозной коррекции предиабета и долгосрочной терапии

