

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН, заведующей кафедрой эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) Петуниной Нины Александровны на диссертационную работу Медовщикова Вадима на тему: «Частота и клинико-лабораторные характеристики впервые выявленного сахарного диабета 2-го типа и предиабета у госпитальных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология

### Актуальность темы

Актуальность темы диссертационного исследования не вызывает сомнения в виду неуклонного роста заболеваемости сахарным диабетом 2-го типа (СД2), коморбидности, частого сочетания сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и нарушений углеводного обмена (НУО). Все это обусловило выход СД2 за пределы профессиональных интересов только врачей-эндокринологов, затрагивая врачей-кардиологов, терапевтов и нефрологов. СД2 и ССЗ связаны двунаправленной связью и являются взаимосвязанными факторами риска развития и прогрессирования обоих состояний. Дискуссионной в научной литературе остается проблема предиабета. В когорте пациентов без ССЗ предиабет не ассоциирован с ухудшением исходов, однако при сочетании предиабета и ССЗ отмечаются противоречивые результаты.

Все вышеперечисленное обуславливает необходимость исследований по раннему выявлению НУО в когорте пациентов с ССЗ с изучением их клинического профиля. Современные стратегии управления НУО сосредоточены на профилактике СС-осложнений, с достижением целевых уровней показателей, ассоциированных с прогнозом, и, в том числе, назначением новых классов сахароснижающих препаратов, в частности ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (иНГЛТ2). Вместе с тем в условиях реальной клинической практики отмечается недостаточный уровень скрининга на НУО, контроля СС-факторов риска и назначением современной сахароснижающей терапии у пациентов с ССЗ.

Таким образом, диссертационная работа Медовщикова В. является актуальной как с научной, так и с практической точки зрения.

### **Новизна и достоверность результатов исследования**

Научная новизна результатов настоящей диссертационной работы определяется тем, что они получены в госпитальном регистре пациентов, госпитализированных по сердечно-сосудистым (СС) причинам, среди которых проводился скрининг на наличие НУО, с оценкой как впервые выявленных, так и ранее диагностированных СД2 и предиабета. Обнаружена высокая суммарная частота НУО, имеющих у каждого второго обследованного, а у каждого четвертого они были ранее не диагностированы.

Одним из ключевых результатов диссертации являются данные, полученные при анализе клинического профиля пациентов с предиабетом. Впервые в отечественной практике показано, что пациенты с впервые выявленным предиабетом и СС3 сопоставимы с впервые выявленным и ранее диагностированным СД2 по частоте очень высокого СС-риска, но не с пациентами без НУО. Они, как и пациенты с СД2, характеризуются повышенными значениями клинических СС-факторов рисков – артериального давления (АД), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), NT-proBNP и высокой распространенностью ожирения.

Впервые был проведен анализ показаний к стартовой сахароснижающей терапии у пациентов с впервые выявленным СД2 и СС3. Показано, что абсолютному большинству пациентов на момент диагностики СД2 требуется назначение монотерапии сахароснижающим препаратом. Проведена оценка встречаемости двух ключевых абсолютных противопоказаний к назначению иНГЛТ2, свидетельствующая о ее низкой распространенности в группе пациентов с диагностированной сердечной недостаточностью (СН), увеличивающаяся по показанию гликемического контроля за счет сниженной функции почек. Впервые проанализирован 5-летний риск развития СН среди пациентов с СС3 в зависимости от статуса НУО, ожидаемо показавший значительную долю пациентов с высоким и очень высоким риском, однако с превалированием низкого риска в группе пациентов без НУО и очень высокого риска при ранее диагностированном СД2.

Результаты исследования Медовщикова В. аргументированы и достоверны. Личный вклад автора не вызывает сомнения, проведена большая, тщательная работа. Степень достоверности и воспроизводимости результатов работы автора повышает дизайн исследования, разработанный исключительно в соответствии с клиническими



рекомендациями. В исследование включено достаточное количество пациентов, проведено грамотное исследование клинических характеристик и статистическая обработка полученных данных.

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

Диссертационное исследование Медовщикова В. представляет собой самостоятельное научное исследование. Автор изучил большое количество литературных источников, позволивших сформулировать четкие цель и задачи, разработать дизайн исследования с получением достоверных результатов, их грамотным и аргументированным представлением и анализом. Обоснованность и достоверность полученных результатов, сформулированных выводов и практических рекомендаций обусловлена включением в исследование достаточного объема респондентов ( $n=737$ ), методически грамотно разработанным дизайном, корректным статистическим анализом базы данных и интерпретацией полученных результатов. Выводы и рекомендации объективны, логически вытекают из результатов и предлагают конкретные меры для оптимизации ведения пациентов с НУО и ССЗ.

### **Ценность результатов работы для науки и практики**

Перспективный характер дизайна исследования позволил диагностировать впервые выявленные СД2 и предиабет у четверти пациентов, а суммарная частота НУО составила более 50%, что свидетельствует о необходимости проведения тщательного скрининга на НУО в когорте пациентов, госпитализированных по СС-причинам. Особое клиническое и научное значение имеет выявленная высокая частота ранее недиагностированного предиабета в гетерогенной госпитальной популяции пациентов с ССЗ и клинический профиль пациентов с ним, аналогичный таковому при впервые выявленным и ранее диагностированным СД2. Данный результат обуславливает не только необходимость оптимизации управления СС-факторами риска среди них, но и открывает возможности для дальнейших исследований взаимосвязи предиабета, ССЗ и исходов.

Важнейшим результатом для клинической практики специалистов, работающих с пациентами с СД2 и ССЗ, является анализ показаний к стартовой

сахароснижающей терапии у пациентов с впервые выявленным СД2 на основании фактического и индивидуального целевого уровня HbA1c. Впервые показано, что пациенты с впервые выявленным СД2, госпитализированные по СС-причинам, на момент его диагностики в большинстве случаев нуждаются в назначении стартовой монотерапии или комбинации двух пероральных сахароснижающих препаратов, только каждому 10 требуется назначение инсулина. В свете эволюции представлений о сахароснижающей терапии со смещением акцентов с контроля гликемии к контролю СС-рисков и исходов, а также различного эффекта сахароснижающих препаратов на СС-исходы, настоящий результат свидетельствует о необходимости деинтенсификации антидиабетической терапии и выборе препаратов с СС-преимуществами.

Заслуживает внимания представленная в работе частота абсолютных показаний к назначению двух препаратов из класса иНГЛТ2, вследствие трудностей в назначении сахароснижающих препаратов в реальной клинической практике. Данные исследований свидетельствуют, что врачи различных специальностей, достаточно редко назначают препараты с СС-преимуществами. В свою очередь диссертантом впервые показано, что среди пациентов с впервые выявленным СД2, госпитализированных по СС-причинам, распространенность абсолютных противопоказаний для назначения иНГЛТ2 с целью гликемического контроля в соответствии с утвержденной инструкцией составляет 13,0% для эмпаглифлозина и 41,6% для дапаглифлозина и в подавляющем большинстве случаев обусловлена потенциально обратимым снижением скорости клубочковой фильтрации. Последнее, как и недостаточный контроль клинических СС-факторов риска, еще раз акцентирует внимание на необходимости получения пациентами кардио- и, в частности, нефропротективной терапии.

#### **Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати**

По результатам диссертации опубликовано 13 работ, в том числе 1 в изданиях, рекомендованных РУДН, и 7 в изданиях, индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus.



### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

В автореферате должным образом отражены ключевые результаты диссертационного исследования. Диссертация и автореферат полностью соответствуют специальности 3.1.20. Кардиология и ГОСТ Р 7.0.11-2011.

### **Общая характеристика работы**

Диссертационная работа Медовщикова В. изложена на 146 страницах машинописного текста и содержит классические разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации, ограничения исследования и список литературы. Последний включает 217 источников, 39 из которых опубликованы на русском языке. Основной текст диссертации завершают 6 приложений, раскрывающих и дополняющих разделы обзор литературы, материалы и методы исследования, обсуждение результатов.

Во введении автором убедительно обоснована актуальность работы. Раскрыта степень разработанности темы, сформулированы цель и задачи исследования, положения, раскрывающие новизну и научно-практическую значимость работы.

Раздел «Обзор литературы» написан в научно-академическом стиле, последовательно, с четким логическим выделением подразделов. Ценность обзора заключается в последовательном изложении проблемы распространенности НУО и их влияния на прогноз в общей популяции, среди всех пациентов с ССЗ, а также при отдельных фенотипах ССЗ. Кроме того, уделено внимание взаимному влиянию ССЗ на развитие НУО и наоборот. Проанализированы особенности и трудности диагностики НУО в зависимости от методов исследования. Отдельно проанализирована связь НУО и СН. Освещены аспекты определения СС-риска, а также состояние проблемы соответствия целевым уровням АД, липидов и гликемии у пациентов с НУО. Подробно освещены доступные в настоящее время способы определения риска развития СН у пациентов с НУО. Уделено внимание особенностям назначения сахароснижающей терапии и обсуждение влияния на улучшение исходов и механизмов кардиопротективного действия иНГЛТ2.

Глава «Материалы и методы» написана традиционным способом, представлено подробное, на высоком методическом уровне описание спектра использованных

клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования. Глава хорошо иллюстрирована, подробно описаны исходные характеристики пациентов, включенных в исследование.

Раздел «Результаты исследования» полностью соответствует поставленным цели и задачам. Раздел написан грамотно, иллюстрирован достаточным количеством таблиц и рисунков. Результаты исследования изложены последовательно, подробно, с детальным указанием статистически значимых и незначимых различий. Отдельно стоит отметить квалифицированное представление клинического случая, логично завершающее данный раздел диссертации.

Раздел «Обсуждение результатов» написан грамотным языком, с анализом и сравнением собственных результатов и данных литературы. Раздел удачно дополняет Приложение 6 с подробной таблицей ключевых исследований по распространенности НУО в различных популяциях пациентов.

Представленные диссертантом в заключении выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленным цели и задачам.

#### **Замечания по работе**

Принципиальных замечаний к работе Медовщикова В. нет.

#### **Заключение**

Диссертационное исследование Медовщикова Вадима на тему: «Частота и клинико-лабораторные характеристики впервые выявленного сахарного диабета 2-го типа и предиабета у госпитальных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями», является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи по улучшению оценки риска развития сердечной недостаточности у пациентов с впервые выявленными и ранее диагностированными нарушениями углеводного обмена, госпитализированных по сердечно-сосудистым причинам, имеющее важное значение для практической кардиологии.

Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, согласно п.2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном



