

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН, заведующей кафедры эндокринологии ИКМ 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 **Мелешкевич Татьяны Антоновны** на тему «Технологии дифференцированного подхода к терапии сахарного диабета 2 типа на основании оценки прогноза прогрессирования коморбидной патологии», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Актуальность выбранной темы

Сахарный диабет (СД) – одна из наиболее актуальных проблем современной медицины, заслуживающая большого внимания и координированных действий со стороны всего медицинского сообщества, направленных на ее решение.

Высокая распространенность и прогрессирующее течение СД давно превратили его в проблему, выходящую далеко за рамки одной специальности. И уже с этих позиций заявленная в диссертационном исследовании тема является чрезвычайно актуальной.

В Российской Федерации по результатам исследования NATION у 19,3% взрослого населения наблюдался предиабет, у 5,4% - СД 2 типа (СД2). А если учесть, что активно за медицинской помощью обращается только каждый второй пациент с метаболическими нарушениями, истинная распространенность этого заболевания, несомненно, гораздо выше. Распространенность СД достигла такого уровня, что не осталось разделов медицины, которые бы не включали научных исследований, характеризующих особенности течения соматических и несоматических заболеваний у этой группы пациентов. Совершенно оправданным следствием полученных данных явилось прикрепление пациентов с СД2 типа для пожизненного диспансерного наблюдения к врачу-терапевту (приказ №168Н

Минздрава России от 15.03.2022 г.) и рассмотрение результатов исследований, обращенных к СД2 в рамках разных специальностей, но, в первую очередь, в области исследований под шифрами «внутренние болезни» и «эндокринология».

В области изучения механизмов развития и особенностей клинических проявлений СД2 накоплен большой научный и практический опыт. Углубляются знания и меняются подходы к проблеме. В последние годы всё больше внимания уделяется аутоиммунным механизмам в развитии эндокринных заболеваний, наметились тенденции к уточнению и пересмотру отдельных компонентов классификации СД. Российская ассоциация эндокринологов рекомендует продолжать использовать классификацию 1999 г., однако, новые подходы к систематизации и опыт их применения на практике представляют значительный научный интерес. В зарубежных и отечественных журналах обсуждается классификация СД с позиций нового патогенетического подхода с разделением пациентов с СД2 на 5 кластеров, один из которых даже определяется как тяжелый аутоиммунный диабет.

Изучение аутоиммунных механизмов в патогенезе развития эндокринных заболеваний, в том числе и СД в последние годы начинает всё больше привлекать внимание ученых, что находит подтверждение и в представленной диссертации. Опубликованные данные научных исследований, дают основания считать, что аутоиммунные механизмы и связанное с ними воспаление при СД2 имеют гораздо большее значение, чем было принято думать ранее, что логично приводит к пересмотру некоторых представлений о патогенетических механизмах развития заболевания. Однако структурированного разделения с выделением особенностей течения СД2 и осложнений, связанных с ним при выявлении аутоиммунного компонента в генезе заболевания сделано не было.

Патогенез СД предусматривает системность поражения внутренних органов, что сопровождается множественностью клинических проявлений, высокой коморбидностью и требует изначально междисциплинарного подхода. СД2, несомненно, относится к числу коморбидных заболеваний, часто сочетаемых с другими аутоиммунными поражениями эндокринной системы. Первое место среди

них занимают аутоиммунные заболевания щитовидной железы с доказанной высокой провоспалительной активностью. Поэтому, автор диссертационного исследования особое внимание сосредоточил на изучении нарушений функции двух и более эндокринных желез и их взаимном влиянии на прогрессирование осложнений, а также установлении истины в вопросе - нуждаются ли пациенты с аутоиммунным компонентом СД2 в особом терапевтическом подходе? Все это подчеркивает оригинальность исследования.

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

Настоящая диссертационная работа представляет собой комплексное исследование 857 пациентов с СД2, включая динамическое наблюдение за 226 из них. Дизайн и методология исследования были тщательно спланированы и детально изложены в соответствующих разделах диссертации. Исследование выполнено с применением передовых методологических подходов, адекватных методов статистической обработки, результатов исследования с использованием лицензионных программ SPSS 20.0, STATISTICA 10.0 (США), построены «цепи Маркова» для создания прогностической модели.

Работа существенно расширяет существующие представления о патогенезе СД2, впервые выделяя наряду с традиционными дисметаболическими нарушениями, вариант - с вовлечением аутоиммунных механизмов. Достоверность полученных результатов, опубликованных в ведущих научных изданиях, не вызывает сомнений. Выносимые на защиту положения и сформулированные рекомендации полностью соответствуют поставленным целям и задачам, отражая глубину проведенного анализа.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

В диссертационной работе впервые с позиций комплексного анализа были представлены доказательства влияния на риск развития, прогрессирования и особенностей течения осложнений СД2 у пациентов в сочетании с аутоиммунным поражением щитовидной железы. Исследование подтверждает концепцию о двух основных путях развития СД2: как аутоиммунного заболевания (маркируемого

аутоиммунными заболеваниями других эндокринных желез, чаще всего – аутоиммунным тиреоидитом (АИТ)) и как неиммуногенного дисметаболического заболевания. Пациенты с аутоиммунным компонентом демонстрируют более раннее снижение остаточной секреции инсулина, подтвержденное уровнем С-пептида, которое играет ключевую роль в прогрессировании заболевания. В то же время, у пациентов без аутоиммунного компонента прогрессирование СД2 в большей степени связано с длительностью заболевания, гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца и хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей.

Впервые была проведена оценка вклада каждого фактора в прогрессирование СД2 как у пациентов без дополнительных аутоиммунных заболеваний, так и у пациентов с сочетанием АИТ. На основе этих данных разработаны структурированные подходы к прогнозу осложнений СД2 и сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний с использованием цепей Маркова (прогноз на 1 и 5 лет).

Впервые проведена оценка эффективности методов лечения СД2 для предотвращения рисков прогрессирования различных вариантов коморбидности у пациентов с СД2 и АИТ.

В соответствии с целями и задачами исследования в проведенной работе изложены научные положения, выводы, которые достоверно подкреплены большим объемом материала и современной статистической обработкой.

Ценность для науки и практики полученных результатов

Настоящая диссертационная работа направлена на совершенствование образовательных и лечебных практик путем внедрения новой патогенетически обоснованной методики диагностики и лечения, выделяющей различные модели СД2 и обеспечивающей индивидуализированные схемы терапии. Установлено, что наличие аутоиммунного тиреоидита (АИТ) у пациентов с СД2 может быть маркером аутоиммунного генеза данного заболевания. Разработана и апробирована прогностическая модель, позволяющая оценивать риск развития основных осложнений СД2 и сопутствующих соматических коморбидных состояний, что

является основой для применения персонализированной терапии. Важным практическим результатом является рекомендация раннего назначения инсулинотерапии пациентам с аутоиммунной составляющей СД2, направленная на профилактику транссиндромальной, транснозологической и хронологической коморбидности.

Концептуальная идея диссертационного исследования, а именно, с позиций системного анализа оценки скорости прогрессирования осложнений (транссиндромальная коморбидность) и сопутствующих заболеваний (транснозологическая коморбидность) и разработки дифференцированной технологии терапии, является оригинальной и соответствует приоритетным направлениям развития науки, технологий и техники в Российской Федерации и перечню критических технологий Российской Федерации, утвержденных Указом Президента РФ № 899 от 07.07.2011 г., п. 22 Перечня критических технологий - Технологии снижения потерь от социально значимых заболеваний.

Результаты исследования активно используются в работе эндокринологических, терапевтических, кардиологических и неврологических отделений ГБУЗ «Городской клинической больницы имени Ф.И. Иноземцева», а также в отделениях эндокринологии, терапии и научных секторах ФГБУ ФБ МСЭ Минтруда России. Кроме того, они интегрированы в преподавание дисциплин «госпитальная терапия» и «эндокринология» на кафедре госпитальной терапии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 45 работ, в том числе статьи в журналах из перечня РУДН/ВАК/МБЦ-11 и оформлено 5 патентных изобретений. Результаты работы доложены на 10 российских и международных конференциях.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация объемом 273 страницы представляет собой комплексное исследование, изложенное во введении, обзоре литературы, материалах и методах, результатах, обсуждении, выводах и практических рекомендациях. Работа содержит 57 таблиц и 33 рисунка, подкреплена списком из 293 источников (74

российских, 219 зарубежных). Введение обосновывает актуальность проблемы, определяет цель, задачи, новизну и значимость исследования. Обзор литературы детализирует патогенез осложнений СД2 и АИТ, анализирует известные взаимосвязи между ними, демонстрируя глубокую проработку темы и обосновывая необходимость дальнейших изысканий. Раздел "Материалы и методы" описывает дизайн исследования, методологию, статистические подходы, а также критерии отбора пациентов и использованные методики. Результаты представлены в трех частях:

1. Ретроспективный анализ (1211 историй болезней): отобрано 428 пациентов с СД2: 213 из них имели СД2 в сочетании с АИТ (группа наблюдения), 215 – только СД2 (группа сравнения). Проведен сравнительный анализ особенностей течения осложнений СД2 и коморбидных заболеваний.
2. Проспективное исследование (226 пациентов): подтверждены ретроспективные данные с наблюдением через 1 и 3 года. Построены прогностические модели прогрессирования осложнений с использованием цепей Маркова. Проведен регрессионный анализ различных вариантов сахароснижающей терапии с оценкой ее влияния на прогрессирование осложнений сахарного диабета и сопутствующих заболеваний.
3. Оценка коморбидности на фоне COVID-19 (203 пациента): изучены различия течения острого процесса у пациентов с СД2, с учетом наличия других аутоиммунных заболеваний, в исследовании АИТ.

Обсуждение результатов сопоставляет полученные данные с мировой научной литературой, подтверждая их согласованность. Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.18 "Внутренние болезни". Работа изложена ясно, логично и последовательно. Выводы обоснованы и достоверны. Практические рекомендации сформулированы доступно и отражают потенциал применения результатов. Цель и задачи исследования выполнены в полном объеме.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат изложен на 47 страницах машинописного текста, иллюстрирован 17 рисунками и 17 таблицами. В автореферате отражены основные разделы проведенной исследовательской работы, включая выводы и практические рекомендации. Данные, приведенные в автореферате, в полной мере соответствуют данным, изложенным в тексте диссертационной работы.

Замечания к диссертационной работе

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

В плане дискуссии предлагаются вопросы:

1. Какую роль, по вашим данным, играет заместительная терапия гипотиреоза при АИТ в общем управлении коморбидностью у пациентов с СД2?
2. Какие, по вашему мнению, основные патогенетические механизмы влияния аутоиммунного процесса при АИТ на остаточную секрецию инсулина у пациентов с СД2?
3. Были ли выявлены другие аутоиммунные заболевания, помимо аутоиммунного тиреоидита, которые сочетались с СД2 в вашем исследовании? Каково их влияние на особенности течения и лечения основного заболевания?
4. Как предложенная Вами методика диагностики и лечения интегрируется в существующие клинические рекомендации?

Заключение

Диссертация Мелешкевич Татьяны Антоновны «Технологии дифференцированного подхода к терапии сахарного диабета 2 типа на основании оценки прогноза прогрессирования коморбидной патологии» является оригинальной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной проблемы по совершенствованию медицинской помощи пациентам с СД2 с использованием прогностически оправданных методов дифференцированного (в зависимости от особенностей патогенетических механизмов и скорости прогрессирования коморбидных заболеваний) назначения сахароснижающей терапии.

