

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Бирюковой Елены Валерьевны на диссертационную работу Щетининой Анны Олеговны «Риск сердечно-сосудистой смерти у лиц с сахарным диабетом 2 типа: результаты 15-летнего динамического наблюдения», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

3.1.19 Эндокринология

Актуальность темы диссертационной работы

Диссертация посвящена изучению факторов риска сердечно-сосудистой смерти у лиц с сахарным диабетом 2 типа (СД2) - одной из глобальных проблем в современной медицине. Последние годы характеризуются неуклонным ростом числа больных СД2, что закономерно сопровождается ростом смертности.

СД 2 – это многофакторное заболевание, ассоциированное с многочисленными метаболическими нарушениями и представляет собой фактор высокого риска ухудшения сердечно-сосудистого прогноза. Известно, что пациенты с СД2 имеют более чем вдвое выше риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), нежели чем лица без диабета. ССЗ являются одной из основных причин смерти людей с СД2 в большинстве стран мира и могут составлять 50% и более причин смерти. Риск развития ИБС у больных СД2 в 2-4 раза выше, а риск развития острого инфаркта миокарда в 6-10 раз выше, чем в общей популяции.

Большинство факторов риска (ФР): ожирение, АГ, дислипидемия, являются общими, для развития как СД, так и ССЗ. Многие ФР, специфичные для СД также способствуют увеличению сердечно-сосудистого риска. Очевидна необходимость поиска подходов для улучшения кардиоваскулярного прогноза. Следовательно, персонализированный подход к профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных СД2

должен быть комплексным и включать адекватную своевременную коррекцию ФР в зависимости от пола и возраста.

В этой связи, представляет несомненный интерес диссертационное исследование Щетининой А.О., которое посвящено изучению факторов риска сердечно-сосудистой смерти у лиц среднего и пожилого возраста с СД2 типа.

Общая характеристика методологии и методов исследования

Методология данного исследования базируется на материалах международного исследования НАPIEE: «Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе» в г. Новосибирске и согласуется с ранее полученными результатами зарубежных авторов по данной тематике, расширяя их. Диссертационная работа с кросс-секционное одномоментное исследование с анализом данных структурированных опросников; антропометрических измерений, гемодинамических показателей, лабораторных исследований показателей углеводного и жирового обменов. На втором этапе проводилось одноцентровое наблюдательное когортное проспективное исследование (период наблюдения $14,7 \pm 0,7$ лет) с регистрацией фатальных событий и определением молекулярно-генетических маркеров. В итоговый анализ для изучения ассоциаций ФР ССЗ, питания и некоторых молекулярно-генетических маркёров с шансом развития кардиоваскулярной смерти у лиц с СД2 включены данные базового обследования пациентов с СД2 и формированием основной группы (лица, у которых развились фатальные сердечно-сосудистые события) и группа сравнения (лица, у которых не развились фатальные СС события).

Важно отметить, что проведено молекулярно-генетическое исследование полиморфных маркеров (*HNF1A*, *ATM*) с целью оценки их прогностического значения для течения ССЗ, что позволило выполнить качественный сравнительный анализ.

Применены современные статистические методы исследования. Для оценки кумулятивной функции выживания в момент возникновения СС исхода применялся метод Каплана-Майера с графическим изображением кривых выживаемости, сравнение кривых выживаемости проводилось с помощью логрангового критерия. Для оценки связи ФР и их комбинаций с риском фатальных СС исходов использовали методы однофакторных и многофакторных моделей пропорциональных рисков (регрессия Кокса) с включением как непрерывных, так и категориальных переменных, пошаговый регрессионный анализ Кокса.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов диссертации базируется на достаточном количестве обследованных лиц, применении современных методов исследования и статистического анализа полученных данных. Количество обследованных лиц в группах соответствует необходимым значениям, предварительно рассчитанным с учетом достаточных значений мощности и уровня значимости. В работе использованы статистические методы, соответствующие поставленным цели и задачам.

Основные положения работы аргументированы и представляют обобщения достаточного количества собственных наблюдений. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации вытекают из полученного практического материала. Поэтому обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций не вызывает сомнений

Научная новизна исследования

Особенностью диссертации Щетининой А.О. является актуализация проблемы ФР сердечно-сосудистой смерти у лиц с СД 2 среднего и пожилого возраста. Автором впервые в РФ в рамках когортного, проспективного

исследования проведено комплексное исследование и анализ ФР фатальных кардиоваскулярных событий у лиц, с впервые выявленным СД2 и с историей СД2. Продемонстрировано, что прогноз дожития благоприятнее у мужчин и женщин с впервые выявленным СД2, по сравнению с лицами, осведомлёнными о СД2. Впервые в России изучен комплекс ФР смерти от болезней системы кровообращения (БСК) у лиц с СД2 в зависимости от информированности о наличии у них диабета. Установлено, что у осведомленных лиц обоего пола риск СС смерти повышается при увеличении возраста, САД, глюкозы плазмы натощак. Показано отрицательное влияние курения в настоящее время, наличие статуса не работающего, у мужчин - семейное положение одинокого, низкая физическая активность, увеличение ЧСС/мин. Показано, что у мужчин среднего и пожилого возраста, с впервые установленным диабетом ЧСС более 80 уд/мин является независимым предиктором фатальных СС событий, с поправкой на известные вмешивающиеся факторы, такие как возраст, САД, ИМТ, окружность талии, физическая активность, курение и потребление алкоголя, общий холестерин, триглицериды в сыворотке крови. У мужчин среднего и пожилого возраста, осведомленных об имеющемся у них СД2, семейный статус одинокого является предиктором сердечно-сосудистой смерти. Впервые показаны отличия в значениях потребления различных групп продуктов и их влиянии на риск фатальных сердечно-сосудистых событий у лиц обоего пола с СД2.

Новыми представляются данные о том, что носительство гомозиготного генотипа GG (против AG rs2464196) *HNF1A* у мужчин и гетерозиготного генотипа AC (против генотипов AA+CC rs11212617) гена *ATM* у лиц обоего пола с СД2 повышает риск развития фатальных СС событий.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в оценке вклада различных факторов риска у лиц с СД2 в развитие фатальных сердечно-

сосудистых событий, в том числе у лиц с впервые выявленным диабетом и с историей заболевания.

Практическая значимость работы заключается в том, что полученные результаты значительно расширяют представления о значимых ФР смерти от БСК у лиц среднего и пожилого возраста с историей СД2 и при впервые выявленном диабете. Проведено гендерное разграничение ФР. Как для мужчин, так и для женщин, осведомленных о наличии у них СД2, выявлены следующие ФР СС смерти: повышение уровня глюкозы плазмы натощак (ГПН), САД, семейный статус одинокого, для мужчин – низкая физическая активность, ЧСС более 80 уд/мин, недостаточное потребление фруктов и увеличение потребления куриных яиц; для женщин – возраст, курение в настоящее время, статус экономически неактивной, снижение потребления ПВ, увеличение потребления белого и снижение потребления черного хлеба. Для лиц обоих полов с впервые установленным СД2 определены следующие значимые факторы СС риска: возраст, для мужчин – повышение ЧСС (более 80 уд/мин), увеличение потребления молочных продуктов и недостаточное потребление орехов; для женщин – ГПН.

Работа имеет несомненное значение для практического здравоохранения. Полученные данные могут использоваться в реальной клинической практике в профилактических и терапевтических программах для лиц с СД2 среднего и пожилого возраста с включением психосоциальной поддержки.

Проведённый молекулярно-генетический анализ подтвердил значимость поиска молекулярно-генетических маркеров у пациентов с СД2 для прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Оценка содержания и оформления диссертации и автореферата

Диссертационная работа Щетининой А.О. построена по классическому типу. Основные разделы представлены введением, обзором литературы, описанием материалов и методов исследования, четырьмя главами

собственных результатов исследования, обсуждением, заключением, выводами, практическими рекомендациями и списком литературы.

Во введении диссертант обосновывает актуальность выполненного исследования, согласно которой четко формулирует цель, задачи, выделяет научную новизну и практическую значимость. В обзоре литературы Щетинина А.О. цитирует наиболее важные работы отечественных и зарубежных авторов по теме исследования, преимущественно последних 5-10 лет издания, и обосновывает целесообразность исследования различных ФР у мужчин и женщин с СД2.

В главе материалы и методы четко и понятно описан дизайн исследования с уточнением каждой фазы исследования и общая характеристика исследуемых групп, что дает достаточно полное представление о ходе работы. Использованные методы статистической обработки данных современны и адекватны цели и задачам работы.

Все характеризуются структурированной основой, отражающей цель исследования и раскрывающей поставленные задачи. Работа обладает внутренним единством, иллюстративный материал включает 12 рисунков и 37 таблиц. В ходе обсуждения полученных результатов приводится анализ и сопоставление собственных данных с мировыми.

Заключение, выводы, практические рекомендации лаконичны, корректны и соответствуют поставленным цели и задачам. Список литературы содержит 229 источника, включает авторитетные международные и российские работы последних лет.

Автореферат диссертации отражает основное содержание работы.

Все материалы диссертации представлены в 10 опубликованных работах, из них 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных перечнем ВАК РФ (одна из которых индексирована в базе данных Scopus «Российский кардиологический журнал», выпуск Эндокринология). Основные положения диссертации доложены и обсуждены на российских конгрессах и конференциях с международным участием в виде устных и

постерных докладов. Содержание диссертации соответствует содержанию опубликованных работ. Получено Свидетельство о государственной регистрации базы данных «Факторы, ассоциированные с риском фатальных сердечно-сосудистых событий у лиц 45-69 лет с сахарным диабетом 2 типа».

По содержанию диссертации нет замечаний принципиального характера.

В порядке дискуссии, хотелось бы задать диссертанту следующие вопросы:

-уточните, как в Вашем исследовании устанавливался диагноз сахарный диабет 2 типа;

-можно ли связать лучшую выживаемость за 15-летний наблюдаемый период у женщин по сравнению с мужчинами с тем, что они получали фармакотерапию (сахароснижающую, гипотензивную)?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Щетининой Анны Олеговны «Риск сердечно-сосудистой смерти у лиц с сахарным диабетом 2 типа: результаты 15-летнего динамического наблюдения», выполненная под руководством доктора медицинских наук Рымар О.Д. и при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора Максимова В.Н., является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по изучению и определению связей факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, питания и некоторых молекулярно-генетических маркёров с шансом развития сердечно-сосудистой смерти у лиц с сахарным диабетом 2 типа, имеющей значение для развития эндокринологии. По своей актуальности, научной новизне, практической значимости, достоверности полученных результатов и выводов работа соответствует требованиям п. 9 постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» с изменениями, утвержденными постановлением Правительства Российской Федерации от 21

апреля 2016 г. № 335 «О внесении изменений в Положение о порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Щетинина Анна Олеговна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19 Эндокринология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук,

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра эндокринологии и диабетологии, профессор кафедры

Адрес: 127473, Российская Федерация,
г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр. 1

Тел.: 8(916)147-75-71

e-mail lena@obsudim.ru

Бирюкова Елена Валерьевна



Подпись д.м.н., профессора кафедры эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Бирюковой Елены Валерьевны,
Заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
д.м.н., профессор

Васюк Ю.А.

Дата: 12 января 2022



Адрес: 127473, Российская Федерация,
г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр. 1

Тел.: 8 (495) 609-67-00

e-mail msmsu@msmsu.ru

Сайт <https://www.msmsu.ru/>)