

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Саприной Татьяны Владимировны 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**

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – одна из важнейших проблем современного здравоохранения. Со второй половины XX столетия и до настоящего времени ССЗ остаются ведущей причиной смертности в мире (ВОЗ, 2018). В России вклад ССЗ в общую смертность составляет порядка 47 %, что превышает показатели других европейских стран более чем в 3,5 – 4 раза (ВОЗ, 2015; European Heart Network, 2017).

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются и самой частой причиной смерти среди мужчин и женщин с сахарным диабетом 2 типа (СД2). Изучение факторов риска (ФР) фатальных СС событий у лиц с СД2 безусловно является актуальной задачей в современной фундаментальной и клинической медицине. Персонализация подходов к лечению и профилактике является одним из основных трендов в современной медицине.

Хорошо известно, что пациенты с СД2 очень неоднородны в отношении их СС риска. ФР могут иметь гендерные, возрастные различия. Пожилой возраст, ожирение, артериальная гипертензия (АГ), хроническая болезнь почек лишь частично объясняют повышенный риск СС заболеваний, связанный с диабетом. Диссертационное исследование Щетининой Анны Олеговны в котором анализируется вклад осведомлённости о наличии диабета, продолжительности диабета, социально-экономических факторов, гликемического контроля, молекулярно-генетических маркеров, потребления продуктов питания в смертность от болезней системы кровообращения у лиц с СД2 является своевременным, а тема, изучаемая автором, актуальной.

### **Общая методология и методы диссертационной работы**

Рассматриваемое диссертационное исследование имеет взаимодополняющие друг друга два дизайна исследования. Методология исследования основана на материалах российской ветви международного исследования НАРИЕЕ: «Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе» в г. Новосибирске (Октябрьский и Кировский районы). Базовое исследование одобрено Этическим комитетом НИИТПМ в 2002 г. Все участники подписали информированное согласие. Настоящий анализ одобрен Этическим комитетом «НИИТПМ-филиал ИЦиГ СО РАН» (протокол № 118а от 17.12.2018 г.). На первом этапе проводилось кросс-секционное одномоментное исследование, включающее анализ данных

структурированных опросников, антропометрических измерений, лабораторных исследований. СД2 был выявлен у 982 человек из 9360 обследованных. Были исключены из анализа данные лиц с СД2, имевшие в анамнезе на момент базового обследования нефатальный ИМ и/или МИ – 139 человек. На втором этапе проводилось одноцентровое наблюдательное когортное проспективное исследование, включающее регистрацию фатальных событий, а также исследование молекулярно-генетических маркеров. Из 843 человек с СД2 за наблюдаемый 15-летний период смерть установлена у 330 (39,1%) человек: смерть от ССЗ - у 207 (24,6%) человек, от других причин – у 123 (14,6%) человек. Не получено информации о 39 (4,6%) участниках исследования. В итоговый анализ для изучения ассоциаций ФР ССЗ, питания и некоторых молекулярно-генетических маркёров с шансом развития смерти от БСК у лиц с СД2 включены данные базового обследования 681 участника с СД2: 207 человек, у которых развились фатальные СС события и 474 человека без фатальных событий.

В работе применены современные лабораторные и статистические методы исследования.

#### **Обоснованность и достоверность положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций**

Корректность дизайна исследования, достаточное количество участников исследования, использование современных методов исследования, соответствующих цели и задачам работы, корректность статистического анализа полученных данных позволяет дать заключение об обоснованности и достоверности положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций.

Об обоснованности результатов, полученных в диссертационной работе, можно судить по количеству и уровню публикаций. Результаты изложены в 10 научных 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). Получено Свидетельство о государственной регистрации базы данных.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на российских конгрессах и конференциях с международным участием в виде устных и постерных докладов: III Всероссийская конференция с международным участием «СД, его осложнения и хирургические инфекции», г. Москва, 2019 г.; «Фундаментальные исследования в эндокринологии: современная стратегия развития и технологии персонализированной медицины», г. Новосибирск, 2020 г.; IV Российская междисциплинарная научно-практическая конференция с международным участием «Сахарный Диабет 2021: от мониторинга к управлению», г. Новосибирск, 2021 г.; IV (XXVII) Национальный конгресс эндокринологов «Иновационные технологии в эндокринологии», г. Москва, 2021 г. Содержание диссертации соответствует содержанию опубликованных работ.

## **Научная новизна результатов и положений, выносимых на защиту, выводов и рекомендаций**

Научная новизна работы сомнений не вызывает. В диссертационном исследовании впервые в России проведено комплексное изучение ФР фатальных сердечно-сосудистых событий у лиц с СД2 в рамках когортного, проспективного исследования. Получено, что прогноз дожития благоприятнее у женщин, чем у мужчин с СД2 и у мужчин и женщин без истории СД2, по сравнению с лицами, осведомленными о наличии у них СД2. Впервые в России определён комплекс ФР СС смерти у лиц с СД2 в зависимости от информированности о наличии у них заболевания. У мужчин и женщин 45-69 лет, осведомленных об имеющемся у них СД2, риск СС смерти повышается при увеличении возраста, САД, глюкозы плазмы натощак (ГПН), у курящих в настоящее время vs некурящих; у не работающих vs работающих; у мужчин – при увеличении ЧСС/в мин., низкой физической активности, у одиноких vs женат/живет с партнером. У мужчин с впервые установленным СД2 - повышение возраста, ЧСС более 80/мин; у женщин – повышение возраста и ГПН ассоциировалось с повышенным риском развития СС смерти. Не зависимо от осведомлённости о наличие СД2, у мужчин ЧСС более 80 уд/мин. является ФР СС событий, с поправкой на известные вмешивающиеся факторы, такие как возраст, САД, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), физическая активность, курение, потребление алкоголя, концентрации общего холестерина (ОХС) и триглицеридов сыворотки крови; у женщин с СД2 – увеличение показателей глюкозы плазмы натощак. Впервые показаны отличия значения потребления различных групп продуктов в повышении риска фатальных сердечно-сосудистых событий у мужчин и женщин с СД2.

Впервые в России изучена ассоциация фатальных сердечно-сосудистых событий событий у лиц обоих полов с СД2 с полиморфизмами генов, для которых ранее показана связь с ИБС и МИ: rs11212617 гена *ATM*, rs 2464196 гена *HNF1A*. Обнаружена связь носительства гомозиготного генотипа GG (против AG rs 2464196) *HNF1A* у мужчин и 8 гетерозиготного генотипа AC (против генотипов AA+CC rs 11212617) гена *ATM* с риском развития фатальных СС событий у лиц обоего пола с СД2.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Полученные в работе результаты вносят существенный вклад в расширение представлений о значимых ФР смерти от БСК у лиц среднего и пожилого возраста с историей СД2 и при впервые выявленном диабете, что важно для приоритетов профилактики, терапии и путей повышения контроля заболевания. Обнаруженные ассоциации носительства гомозиготного генотипа GG rs2464196 *HNF1A* у мужчин и гетерозиготного генотипа AC rs11212617 *ATM* у лиц обоих полов с повышением риска развития фатальных СС событий подтвердили важность проведения поиска молекулярно-генетических маркеров у пациентов с СД2 для прогнозирования неблагоприятных клинических исходов.

Работа имеет несомненное значение для практического здравоохранения. Проведённый автором анализ позволил сформулировать важные рекомендации по увеличению потребления фруктов и орехов, наряду с прекращением курения лицам с СД2, с целью снижения риска смерти от ССЗ. Наличие выявленных ассоциаций семейного статуса одинокого, экономически неактивного с риском СС смерти указывает на необходимость включения психосоциальной поддержки в профилактические и терапевтические программы для лиц пожилого возраста с СД2. Результаты исследования могут послужить основой для создания профилактических программ по профилактике ССЗ для лиц с СД2 среднего и пожилого возраста.

### **Содержание диссертации, ее завершенность**

Диссертационная работа имеет общепринятую структуру и содержит все необходимые разделы (введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты, обсуждение, выводы, практические рекомендации, список литературы). Работа изложена на 162 страницах машинописного текста. Список литературы включает 229 источника (из них 23 – отечественных и 211 – зарубежных авторов). Имеются ссылки на современные и наиболее значимые исследования по теме работы, важнейшие российские и международные стандарты и рекомендации. Работа содержит 12 рисунков и 37 таблиц.

Глава 1 суммирует актуальные сведения литературы по изучаемой проблеме, включает данные об эпидемиологии СД2 и ССЗ, с акцентом на факторы риска СС смерти у лиц с СД2.

Подробным образом автор описывает методику формирования выборки. В итоговый анализ включены данные 681 человека (284 мужчин и 397 женщин) с СД2, обследованных в 2003-2005 гг в рамках проекта HAPPIE. Менее половины (36,7%) участников имели историю СД2, у остальных СД впервые был выявлен во время базового обследования. Период наблюдения длился с 2003-2005 гг. по 31 декабря 2018 г. и составил в среднем  $14,7 \pm 0,7$  лет: у 207 человек развились фатальные СС события и 474 человека без фатальных событий. Полнота представленных данных о материалах и методах в главе 2 позволяет судить о высокой достоверности проведенных исследований. Методы исследования и статистической обработки данных современны и адекватны цели и задачам работы.

В главе 3 имеется 4 подраздела, каждый из которых последовательно описывает результаты диссертационного исследования. Каждый подраздел соответствует поставленной задаче и обосновывает соответствующее положение, выносимое на защиту. Данные, полученные в исследовании, подвергнуты корректной статистической обработке с последующей убедительной и демонстративной интерпретацией данных. За 15-летний наблюдаемый период от БСК умерло больше мужчин, чем женщин: 37,7 vs 25,2 %,  $p < 0,001$ . В настоящем исследовании подтвержден гендерный парадокс - более низкая смертность женщин при наличии большего количества ФР, по сравнению с мужчинами. Автором выявлены

независимые прогностические предикторы СС смерти у лиц с СД2, отдельно проанализированы ФР в сравнительном анализе у лиц с впервые выявленным (неосведомлённые) и с историей СД2 (осведомлённые о заболевании). Как для мужчин, так и для женщин среднего и пожилого возраста, осведомленных о наличии у них СД2 выявлены следующие значимые ФР смерти от БСК: повышение ГПН, САД, семейный статус одинокого; для мужчин – низкая физическая активность, ЧСС  $\geq 80$ /мин; для женщин – повышение возраста, курение в настоящее время, статус экономически не активной. Среди лиц обоего пола с впервые установленным СД2 – повышение возраста, для мужчин – повышение ЧСС ( $\geq 80$  уд/мин), для женщин – повышение ГПН. Результаты исследования позволяют сделать значимый вывод, что повышение ГПН прогнозирует СС смерть в долгосрочном периоде наблюдения. Обнаружены половые и гендерные различия в предикторах СС смерти. У мужчин ЧСС  $\geq 80$  /мин. является независимым предиктором фатальных СС событий, с поправкой на известные вмешивающиеся факторы, такие как возраст, САД, ИМТ, ОТ, физическая активность, курение и потребление алкоголя, ОХС, ТГ в сыворотке крови. Большой интерес представляют данные по потреблению основных макронутриентов и продуктовых групп питания, связи с риском развития фатальных сердечно-сосудистых событий. Выявлено, что фактическое питание лиц с СД2 не соответствует целям потребления пищевых веществ: превышено рекомендуемое потребление пищевых жиров и снижено потребление углеводов. Обозначена значимость потребления отдельных продуктовых групп питания как «нетрадиционного» фактора развития фатального СС события у лиц с СД2.

Представляет интерес раздел, посвящённый анализу генетических маркеров у лиц с СД2, у которых развились фатальные сердечно-сосудистые события. Автором получены данные, которые подтвердили стратегическую важность молекулярно-генетических исследований у пациентов с СД2 для прогнозирования неблагоприятных клинических исходов.

Обсуждение результатов исследования проведено в традиционном для диссертационных исследований стиле. В этой главе автор приводит сопоставление полученных в исследовании результатов с уже имеющимися данными, рассуждает о следствиях и связи полученных данных.

Диссертационная работа завершается выводами и практическими рекомендациями, логично вытекающими из основных материалов диссертации.

Работа структурно строго выдержана, написана хорошим языком в научно-деловом стиле, легко и с интересом читается. Рисунки и таблицы удачно дополняют текст диссертации.

Личный вклад автора в проведение диссертационного исследования достаточен.

Автореферат диссертации отражает основное содержание работы.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Тем не менее, ознакомившись с диссертацией, считаю необходимым сделать непринципиальное замечание, касающееся оформления таблиц в тексте диссертации – например, имеются ошибки расчета процентной доли признака в ряде таблиц (таблица 1, стр. 46 - столбец «оба пола» - в разделе сахароснижающая терапия, липидснижающая терапия, антигипертензивная терапия и др.).

Также хочу задать несколько вопросов, которые носят дискуссионный характер и подчеркивают интерес к работе:

Вопросы:

1) Значимым фактором для развития сердечно-сосудистых событий является поражение почек (ХБП) – как учитывался данный фактор риска, поскольку в диссертации отсутствуют данные об уровне креатинина и расчетной скорости клубочковой фильтрации?

2) Проводился ли расчет суммарного риска фатальных СС-событий с учетом бинарных/множественных факторов риска, возможно ли это было сделать в данном когортном исследовании?

3) Значимым фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности является дислипидемия – как Вы думаете, почему по данным многофакторного анализа дислипидемия не имела существенного значения среди причин фатальных сердечно-сосудистых событий в когорте пациентов с СД2?

4) Исследование показало значимость традиционных факторов риска на смертность от кардиоваскулярных заболеваний в когорте больных СД2 типа – какие факторы риска, выявленными в данном исследовании, Вы считаете новыми, может быть ранее недооцененными относительно больных СД2 типа?

### **Заключение о соответствии диссертации критериями, установленным Положением ВАК РФ о порядке присуждения ученых степеней**

Диссертация Щетининой Анны Олеговны «Риск сердечно-сосудистой смерти у лиц с сахарным диабетом 2 типа: результаты 15-летнего динамического наблюдения», выполненная под руководством д.м.н. Рымар Оксаны Дмитриевны и при научном консультировании д.м.н., проф. Максимова Владимира Николаевича 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 смерти от болезней системы кровообращения у лиц с сахарным диабетом 2 типа, имеющей значение для развития эндокринологии. По своей актуальности, научной новизне, степени обоснованности сформулированных в диссертации научных положений, выводов, теоретической и практической значимости полученных результатов, представленная работа соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением

Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в ред. от 21 апреля 2016г. N 335), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19 Эндокринология.

**Официальный оппонент:**

Доктор медицинских наук, доцент  
Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Сибирский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
кафедра факультетской терапии  
с курсом клинической фармакологии,  
профессор кафедры

Адрес: 634050, Российская Федерация,  
Томская область, г. Томск,  
ул. Московский тракт, 2  
Тел.: +7 (3822) 901-101 доп. 1661  
e-mail: tvsaprina@gmail.com

**Саприной Татьяна Владимировна**

Подпись д.м.н., доцента, профессора кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Саприной Татьяны Владимировны заверяю,

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Терехова Марина Валентиновна

Адрес: 634050, Российская Федерация, Томская область, г. Томск,  
ул. Московский тракт, 2. Тел.: +7 (3822) 909-830, e-mail: uchsovet@ssmu.ru,  
сайт: <https://ssmu.ru>.

