

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Стронгина Леонида Григорьевича на диссертацию Лебедева Дениса Андреевича «Изучение кардиопротективных свойств ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким риском сердечно-сосудистых событий», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. - Эндокринология.

Актуальность темы диссертационной работы

Сахарный диабет (СД) 2 типа – заболевание, социально-медицинское значение которого определяется как все увеличивающейся распространенностью во всем мире, так и неблагоприятным влиянием на показатели здоровья и продолжительность жизни населения нашей планеты. Особое внимание привлекает тесная связь СД 2 типа с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АССЗ), хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и хронической болезнью почек (ХБП), которые являются причиной смерти большинства больных СД 2 типа. Неудивительно, что предотвращение или замедление развития этих заболеваний в последние 20-30 лет рассматривается в качестве важнейшей цели лечения пациентов с СД 2 типа. Начиная с исследования STENO достижение этой цели связывают с многофакторной терапией (контроль гликемии, липидов, артериального давления и массы тела), которая в последнее десятилетие усилена сахароснижающими препаратами, обладающими дополнительным кардио- и нефропротективным эффектом. Среди таких препаратов достойное место заняли ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГЛТ-2), механизм сахароснижающего действия которых обусловлен снижением

реабсорбции глюкозы в почках. В то же время, механизмы кардио- и нефропротективного действия во многом остаются неясными и продолжают интенсивно изучаться. Среди механизмов кардиопротективных эффектов выделяют способность иНГЛТ-2 тормозить процессы хронического воспаления и формирования фиброза в сердечной мышце. Существование этих механизмов вполне доказано в экспериментальных работах, в которых показано нормализующее влияние препаратов данного класса на известные биомаркеры фиброза и воспаления. Однако в клинической практике этот аспект изучен мало как в отношении всего класса иНГЛТ-2, так и в отношении отдельных его представителей. Не ясен и прогностический потенциал биомаркеров фиброза и хронического воспаления малой интенсивности у пациентов, начинающих терапию иНГЛТ-2 типа.

Таким образом, диссертационная работа Д.А. Лебедева, посвященная изучению процессов фиброза и воспаления у пациентов с СД 2 типа, которым впервые назначается терапия иНГЛТ-2, несомненно, является актуальной.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Работа выполнена на высоком методическом уровне, что определяется четким дизайном, репрезентативным клиническим материалом, современными методами лабораторных исследований, адекватными и технически правильно применяемыми статистическими методами.

Дизайн соответствует цели и задачам исследования. Согласно ему в исследование привлечены 100 пациентов СД 2 типа с дополнительными факторами сердечно-сосудистого риска, 80 из которых включено в исследование согласно четко описанным критериям включения/невключения. Этим пациентам впервые были назначены иНГЛТ-2: эмпаглифлозин и

дапаглифлозин. В начале наблюдения и через 6 месяцев лечения иНГЛТ-2 пациенты тщательно обследованы, включая определения биомаркеров фиброза и хронического воспаления (галектина-3, аминоконцевого пропептида проколлагена 3 типа, С-концевого пропептида проколлагена 1 типа, N-терминального пропептида проколлагена 3 типа, матриксной металлопротеиназы-9, тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1, интерлейкина-6 и С-реактивного белка). Через три года оценена частота развития сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ). Весь период наблюдения прошли 72 пациента, 8 выбыли по критериям исключения. С учетом новизны и трудоемкости исследования можно заключить, что объем клинического материала достаточен, а дизайн соответствует требованиям надлежащей клинической практики.

Клинические, лабораторные и инструментальные исследования выполнены современными валидными методами с использованием поверенного оборудования. Полученные данные обработаны статистическими методами с помощью современного математического обеспечения. Собственные результаты осмыслены с учетом данных литературы.

Таким образом, положения, выводы и практические рекомендации диссертации Д.А. Лебедева могут считаться достоверными.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

В работе присутствует научная новизна. Она заключена в следующих аспектах:

1. Показана независимая прогностическая значимость биомаркеров галектина-3 и аминоконцевого пропептида проколлагена 3 типа в отношении развития СНсФВ и определены их пороговые значения,

- ассоциированные с повышенным риском развития ХСН у пациентов СД 2 типа с дополнительными факторами риска ССЗ, которым впервые назначается терапия ингибиторами натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа.
2. Выявлена позитивная динамика ряда маркеров фиброза и воспаления на фоне лечения больных СД 2 типа с дополнительными факторами риска иНГЛТ-2, причем эффекты эмпаглифлозина и дапаглифлозина на эти биомаркеры, как и на другие инструментально-лабораторные показатели, статистически значимо не различались. Учитывая противоречивость и немногочисленность исследований по сравнению разных препаратов, относящихся к классу иНГЛТ-2, результаты, полученные в диссертации Д.А. Денисова, выполненной на высоком методическом уровне, представляются важным вкладом в современную диабетологию.

Содержание диссертационной работы и ее оформление

Диссертация написана хорошим литературным и научно грамотным языком, имеет внутреннее логическое единство и цельность. Работу характеризует прозрачность описания, позволяющая видеть не только успехи, но и трудности исследования. Это, несомненно, повышает доверие к результатам, полученным автором. Диссертация изложена на 113 страницах, структурирована по традиционной форме: состоит из введения, обзора литературы, глав, посвященных методике, собственным результатам и их обсуждению, заключения, выводов, практических результатов и списка литературы.

Во введении обоснованы актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи, научная новизна, теоретическая и

практическая значимость, сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

В главе «Обзор литературы» на основе современных исследований изложены представления о связи сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний, рассмотрены биологические маркеры сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, сердечной недостаточности, а также дан подробный обзор препаратов группы иНГЛТ-2. Обзор демонстрирует хорошее знание автором области исследования и ее критический анализ. При его написании использовано 192 источника, преимущественно последних 5-7 лет. К сожалению, в списке литературы в очень малой степени представлены отечественные источники.

Во второй главе описаны дизайн и методы исследования, которые были использованы в представленной работе. В достаточном объеме дана характеристика методов статистической обработки полученных данных.

В третьей главе представлены результаты проведенного исследования. Приведена подробная характеристика исследуемой популяции пациентов с СД 2 типа, отдельно представлены данные по сравнению групп, получавших дапаглифлозин и эмпаглифлозин, приведены результаты регрессионного анализа и представлены предикторы развития сердечной недостаточности у пациентов с СД 2 типа, получавших ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа.

В четвертой главе представлено обсуждение полученных результатов, проведен их сравнительный анализ с данными других авторов.

В заключении обобщены результаты диссертационной работы, сформулированы выводы исследования. Последние соответствуют цели и задачам исследования и соотносятся с положениями, выносимыми на защиту. Практические рекомендации основаны на результатах работы.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертационного исследования и дает представление об основных научных положениях работы.

Апробация работы и публикация результатов

Основные результаты диссертации были доложены и обсуждены на региональных и международных научных форумах: Всероссийской конференции с международным участием «Актуальные вопросы современной эндокринологии: фокус на регионы», Национальном медицинском инновационном форуме, Санкт-Петербургской школе эндокринологов, научно-практической конференции с международным участием «Инновации в эндокринологии–2023», а также конференциях под эгидой Европейского общества эндокринологов и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета. Они достаточно известны среди специалистов в области эндокринологии.

Все основные результаты работы изложены в шести статьях, входящих в «Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (актуально на 07.03.2023)» Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации по специальности «Эндокринология». Всего по теме диссертации опубликовано 14 работ, включая труды в журналах, индексируемых в Scopus, статьи в иностранных изданиях и главу в монографии.

Замечание и вопросы по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по представленному диссертационному исследованию нет.

При изучении диссертационной работы возникли следующие вопросы:

1. В практических рекомендациях есть пункт, предлагающий определение галектина-3, аминоконцевого пропептида проколлагена 3 типа и N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида у больных сахарным диабетом 2 типа перед назначением препаратов из класса ингибиторов НГЛТ-2. Означает ли это, что по результатам этих анализов, могут быть выявлены пациенты, которым ингибиторы НГЛТ-2 не показаны?
2. При сравнении эмпаглифлозина и дапаглифлозина потенциальные различия между ними в работе связываются со степенью их селективности. Следует ли из этого, что любые возможные различия в ихплейотропных эффектах не могут быть связаны с иными свойствами этих молекул?

Заключение

Таким образом, диссертация Лебедева Дениса Андреевича является научно-квалификационной работой, которая содержит новое решение задачи оценки значимости показателей фиброза и воспаления в прогнозировании хронической сердечной недостаточности и потенциала ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа для их коррекции у пациентов сахарным диабетом 2 типа с высоким сердечно-сосудистым риском, имеющая важное значение для эндокринологии.

По своей актуальности, новизне, объему выполненных исследований, глубине анализа полученных данных и их доказательности, научной и практической ценности выводов и практических рекомендаций, диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 Положения «О присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской

