

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Халимова Юрия Шавкатовича на диссертационную работу 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 к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19 - эндокринология

Актуальность темы диссертационного исследования

Сахарный диабет 2 типа является значимой проблемой здравоохранения в связи с высокой распространенностью и негативным влиянием на клинический и социальный прогноз взрослого населения большинства стран мира. Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания и хроническая сердечная недостаточность являются основными причинами кардиоваскулярной смертности и инвалидизации пациентов с сахарным диабетом.

В последнее десятилетие некоторые из препаратов новых классов для лечения сахарного диабета в масштабных клинических исследованиях продемонстрировали способность снижать риски летальности и крупных сердечно-сосудистых событий, а также замедлять прогрессирование хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек, в связи с чем стали относиться экспертным сообществом к лекарственным препаратам «болезнь-модифицирующей терапии». Наиболее изученными в рандомизированных клинических исследованиях являются ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа - глифлозины (дапаглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин). Несмотря на то, что глифлозины с доказанными преимуществами в отношении сердечно-сосудистых и почечных осложнений в настоящее время включены в глобальные и локальные клинические рекомендации по лечению сахарного диабета 2 типа, а также пациен-

тов с сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек, многие механизмы положительных кардиоваскулярных, почечных и метаболических эффектов препаратов этого класса по-прежнему неясны. Кроме того, весьма ограничены прямые сравнительные исследования клинической эффективности и безопасности различных препаратов данного класса, которые неоднородны по показателям селективности и имеют некоторые особенности фармакокинетики и фармакодинамики. Учитывая изложенное, работа Лебедева Д.А., посвященная изучению кардиопротективных свойств ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким риском сердечно-сосудистых событий, является актуальной и своевременной как с научной, так и с практической точки зрения.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Исследование проведено на базе НИЛ диабетологии Института эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова». Цель и задачи диссертационной работы сформулированы в соответствии с названием. Следует отметить, что формулировка 4-й задачи исследования в значительной степени дублирует цель исследования. Основные положения диссертации, выводы и практические рекомендации основаны на результатах наблюдения и комплексного обследования 72 пациентов, полностью завершивших участие в исследовании. Использованные в работе методы исследования полностью отвечают поставленным цели и задачам. Автором проведена совокупная оценка влияния на риск развития сердечной недостаточности у пациентов сахарным диабетом 2 типа комплекса таких современных биомаркеров фиброза и воспаления, как стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, С-концевой пропептид проколлагена 1 типа, матриксная металлопротеиназа-9, тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1, N-терминального пропептида проколлагена III, галек-

тин-3, интерлейкин-6. Кроме того, производилась лабораторная диагностика ряда метаболических факторов, а также эхокардиографических показателей для оценки структурно-функциональных характеристик сердца. Использованы адекватные поставленным задачам современные методы статистического анализа. Выводы и практические рекомендации достаточно обоснованы и соответствуют полученным результатам, при обсуждении которых автор использовал необходимое количество научных публикаций других исследователей.

Научная новизна исследования и полученных результатов

В диссертационной работе получены новые данные о влиянии ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа на процессы фиброза и воспаления миокарда у пациентов сахарным диабетом 2 типа высокого сердечно-сосудистого риска. Кроме того, впервые проведено прямое сравнение двух препаратов класса ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа – дапаглифлозина и эмпаглифлозина по их влиянию на комплекс клинических и лабораторных параметров, включая гликемический контроль, а также на совокупность различных биомаркеров фиброза и воспаления.

В диссертационной работе также впервые установлены клинические, антропометрические и лабораторные предикторы развития сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким риском сердечно-сосудистых событий на фоне инициации терапии ингибиторами натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа.

Структура и содержание диссертационного исследования

Диссертационная работа представлена на 113 страницах машинописного текста, изложена традиционно, научным стилем, легко читается, достаточно хорошо иллюстрирована (содержит 7 таблиц и 8 рисунков) и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и

методам исследования, главы с собственными результатами и главы, содержащей обсуждение полученных результатов, а также выводов, практических рекомендаций, списка использованных сокращений и списка литературы. Список литературы содержит 192 отечественных и зарубежных публикаций и включает достаточное количество работ последних 5 лет.

Введение содержит обоснование и актуальность выбранной темы исследования. Кроме того, во введении сформулированы цель и задачи, представлены основные положения диссертационной работы, а также такие разделы, как научная новизна, теоретическая и практическая значимость.

Первая глава посвящена обзору литературы, в котором представлены современные взгляды на проблему сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний, систематизированы представления о биомаркерах фиброза и воспаления, с акцентом на тех из них, которые наиболее информативны в контексте кардиоваскулярной патологии и могут использоваться у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Заключительная часть обзора литературы содержит актуальные сведения о препаратах группы ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа с достаточно подробным анализом результатов различных клинических исследований глифлозинов, а также доказанных и предполагаемых механизмов их органопротективных эффектов.

Во второй главе описаны материалы и методы исследования, представлен дизайн исследования, дана характеристика различных групп обследованных лиц и критериев включения или невключения в исследование. Автором также дана достаточно полная характеристика лабораторных, инструментальных и статистических методов, использованных в диссертации.

В третьей главе автором изложены собственные результаты проведенного исследования. Дана подробная клиническая характеристика группы пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким риском сердечно-сосудистых событий, проведен сравнительный анализ групп, получавших дапаглифлозин

или эмпаглифлозин, приведены установленные предикторы развития сердечной недостаточности в исследуемой популяции.

В четвертой главе, посвященной обсуждению результатов исследования, автором, в сопоставлении с данными, полученными другими авторами, проводится всесторонний анализ и интерпретация основных результатов, полученных в работе, акцентируя внимание на наиболее важных из них.

В заключении автор обобщает результаты диссертационной работы, формулирует основные выводы исследования.

Основные результаты исследования отражены в 13 статьях, опубликованных в журналах, входящих в «Перечень рецензируемых журналов и изданий» Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации или индексируемых в Scopus.

Автореферат отражает содержание выполненной работы и включает основные данные, изложенные в диссертации, по форме и содержанию соответствует существующим требованиям. Тема диссертационной работы соответствует заявленной научной специальности.

Замечания и вопросы по диссертационной работе

Работа содержит ряд стилистических неточностей, опечаток. В разделе «Материалы и методы исследования» не представлена характеристика «группы здорового контроля». Четвертая задача исследования в значительной степени повторяет сформулированную цель исследования.

Однако указанные замечания носят технический или дискуссионный характер и не снижают научно-практическую ценность исследования. Принципиальных замечаний по представленному диссертационному исследованию нет.

По результатам изучения к автору диссертационного исследования возникли следующие вопросы:

1. Как верифицировался диагноз хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у обследованных через 3 года наблюдения? В работе не представлены средние показатели уровня NT-proBNP в крови у пациентов через 3 года наблюдения, а данные эхокардиографии не в полной мере убедительны в отношении наличия у пациентов в группе СНсФВ нарушений сократительной и/или диастолической функции левого желудочка сердца.

2. Чем объясняется достоверное снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности у обследованных пациентов через 6 мес применения глифлозинов, что не характерно для лиц с сахарным диабетом 2 типа, получающих терапию данными препаратами?

3. В работе не представлены показатели артериального давления у обследованных пациентов через 3 года терапии. Были ли исследуемые группы сравнимы по уровню артериального давления и по фармакотерапии артериальной гипертензии?

4. С какой целью автор в разделе «Практические рекомендации» рекомендует определять уровень галектина-3, аминоконцевого пропептида проколлагена 3 типа и NT-proBNP перед назначением ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа?

Заключение

Диссертация Лебедева Д.А. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Изучение кардиопротективных свойств ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким риском сердечно-сосудистых событий» по специальности 3.1.19 – Эндокринология, выполненная под руководством доктора медицинских наук Бабенко А.Ю., является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научно-практическая задача – определение клинических и лабораторных предикто-

ров развития хронической сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа высокого сердечно-сосудистого риска при применении ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа.

По своей актуальности, новизне, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости, диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 Положения «О присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. в актуальной редакции, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а соискатель Лебедев Д.А. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19 – Эндокринология.

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга
ФГБОУ ВО СПбГМУ им. акад.И.П. Павлова Минздрава России,
д.м.н., профессор

«01» 09 2023 г.

 Халимов Юрий Шавкатович

Подпись официального оппонента, доктора медицинских наук профессора Халимова Ю.Ш., заверяю



Реквизиты учреждения:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, Телефон: +7812-338-78-95; Факс.: + 7812-338-66-02; Сайт: info@1spbgmu.ru