

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой эндокринологии и внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации **Леонида Григорьевича Стронгина** на диссертацию Каменских Ярославы Андреевны «Особенности формирования и течения сочетанной патологии – сахарного диабета 2-го типа и желчнокаменной болезни» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – Эндокринология

Актуальность темы диссертации

Сахарный диабет (СД) и желчнокаменная болезнь (ЖКБ) относятся к широко распространённым заболеваниям. По данным Международной диабетической федерации, на 2017 год численность больных СД в мире составила 425 миллионов человек, из них доля больных СД 2 типа составляет более 90%. Согласно прогнозам, к 2045 году ожидается увеличения числа больных СД до 629 миллионов человек. В то же время ЖКБ – одно из самых распространенных заболеваний человечества, а холецистэктомия во многих странах мира является одной из самых часто выполняемых операций. Обоим заболеваниям во всем мире уделяется большое внимание в связи с их стремительным ростом, высокими рисками развития осложнений, инвалидизацией, снижением качества жизни больных и колоссальными экономическими затратами. СД 2 типа и ЖКБ имеют ряд общих факторов риска, в частности, избыток массы тела и ожирение, пожилой возраст и т.д., поэтому не удивительно, что достаточно часто встречается и их сочетание, причем эпидемиологические исследования разных стран выявляют рост

этой коморбидности. При этом имеются определенные различия в частоте данного сочетания в разных странах мира, в том числе в гендерном аспекте, что делает актуальным изучения эпидемиологических показателей на разных территориях. Безусловно, клинико-патогенетические особенности данной распространенной коморбидности давно привлекают внимание клиницистов, что отражено во многих публикациях прошлого. Однако количество исследований, которые охватывают современные характеристики СД 2 типа (функция бета-клеток, адипокины, липидные нарушения, неалкогольная жировая болезнь печени) и изменения, свойственные ЖКБ, крайне незначительно. Представляют интерес и клинические особенности пациентов, в зависимости от того, какое заболевание возникло первым.

В связи с вышеизложенным, цель и задачи диссертационной работы Каменских Я. А. представляются актуальными и обоснованными.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Работа выполнена на достаточном методическом уровне. Дизайн исследования соответствует цели и задачам работы и представлен двумя этапами. На первом этапе по данным обследования 487 больных СД 2 типа, госпитализированных в эндокринологическое отделение, произведена оценка распространенности ЖКБ среди больных СД 2 типа. Стержень 2-го этапа – углубленное обследование 80 пациентов, представленных тремя группами больных СД 2 тип в зависимости от наличия ЖКБ (1) и по принципу более раннего развития ЖКБ или СД 2 типа (2). Кроме того, на этом этапе, привлечено 30 амбулаторных больных впервые выявленным СД 2 типа (половина в сочетании с ЖКБ) и 26 пациентов ЖКБ без СД для исследования С-пептида, и группа из 10 практически здоровых молодых женщин в возрасте от 21 до 31 года для определения нормальных показателей уровня адипонектина крови. Таким образом, можно заключить, что объем и

структура клинического материала достаточны для решения задач исследования.

Наряду с общеклиническим обследованием, сонографией органов брюшной полости, биохимическими тестами состояния печени и почек, современными методами исследованы содержание гликированного гемоглобина, адипонектина, С-пептида и липидов крови.

Для обработки данных использованы простые и надежные методы статистического анализа.

Таким образом, достоверность данных, полученных в работе сомнения не вызывает. Положения, выводы и рекомендации, содержащиеся в диссертации, основаны на полученных автором данных и, следовательно, также заслуживают доверия в своей основе.

Научная новизна

Работа отличается научной новизной. В этом смысле наиболее значимым представляется выявления факта более низкого уровня С-пептида крови при впервые выявленном СД 2, развившемся на фоне ЖКБ, в отличие от диабета без холелитиаза. При этом других очевидных различий в сравнении групп (СД 2 типа и СД 2 типа +ЖКБ) не наблюдалось.

Из других, вновь установленных клинических особенностей сочетанной патологии, следует отметить большую частоту неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), которая наблюдалась у всех больных. В то же время, не выявлено усугубляющего влияния сопутствующей ЖКБ на состояние липидов крови у больных, а также на уровень адипонектина крови. Последний показатель, по-видимому, ранее не изучался в этом аспекте, что также составляет новизну исследования.

Дополняет известные данные и обладает определенной новизной в региональном аспекте выявленный высокий процент встречаемости ЖКБ среди стационарных больных СД 2 типа.

Значимость результатов исследования для науки и практики

Теоретическая значимость исследования в первую очередь связана с выявлением факта разной секреторной активности бета-клеток у больных впервые выявленным СД 2 типа при наличии и отсутствии сопутствующей ЖКБ. Этот факт, а также его интерпретация, предложенная авторами, могут послужить отправной точкой дальнейших исследований.

Практическая значимость исследования связана с большой частотой сочетания СД 2 типа и ЖКБ, поэтому каждое из этих двух заболеваний может рассматриваться как основание для скрининга другого. В клинической работе также должна быть учтена высокая распространенность НАЖБП жировой болезни печени у пациентов с сочетанием СД 2 типа и ЖКБ.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа Каменских Я.А. написана по традиционному плану, изложена на 128 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, клинической характеристики наблюдаемых больных, трех глав результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Обстоятельный обзор литературы написанный на основе 222 современных источников (84 отечественных и 138 зарубежных авторов), содержит подробную эпидемиологическую характеристику сочетания СД 2 и ЖКБ в мире, рассматривает известные, спорные и недостаточно изученные механизмы возникновения коморбидной патологии. Интересно представлены сведения о влиянии гормонов желудочно-кишечного тракта на углеводный обмен и секрецию инсулина. Обширный раздел посвящен рассмотрению

роли адипонектина в норме и патологии, в том числе при СД 2 типа и ЖКБ. Обзор логично подводит к обоснованию цели и задач исследования.

Во второй главе подробно описаны материалы и методы исследования, клиническая характеристика больных.

Результаты собственных исследований описаны хорошим литературным языком, наглядно иллюстрированы (23 таблицы и 23 рисунка) и логично интерпретированы.

В третьей главе, посвященной изучению встречаемости ЖКБ у больных СД 2, помимо представления данных о частоте сочетанной патологии, прослеживается анализ некоторых данных анамнеза, нарушения жирового обмена, сопутствующих макро- и микрососудистых осложнений СД2 по гендерному и возрастному признакам. Хотелось бы, однако, заметить, что при очевидности высокой частоты встречаемости ЖКБ при СД 2 типа, доказанной в работе, показатель 46% все же получен не на случайной выборке стационарных больных, а у больных, у которых проведена сонография органов брюшной полости.

В 4-й главе представлено описание результатов определения уровня адипонектина и липидов крови. Уделено внимание проблеме НАЖБП, показано, что эта патология встречается у всех пациентов сочетанной патологией и только у 2/3 больных СД 2 типа без ЖКБ.

Пятая глава касается состояния углеводного обмена. О секреции инсулина автор судила по уровню С-пептида крови. Показано, что избыточная секреция С-пептида, отражающая секрецию инсулина, при СД 2 на фоне ЖКБ встречается значительно реже, чем у больных СД 2 типа без ЖКБ. Наиболее вероятным объяснением этого авторы считают дефицит секретогогов желудочно-кишечного тракта, что звучит современно и не вызывает принципиальных возражений. Однако очевидно, что это не единственно возможное объяснение. Кроме того, точную оценку состоянию бета-клеток можно дать только при проведение нагрузочных проб. Поэтому, этот очень интересный аспект требует дальнейших исследований.

В разделе «Обсуждение полученных результатов» описано решение всех поставленных диссертантом задач, проведены параллели собственных данных с результатами других работ, обозначены нерешенные вопросы.

Выводы отражают основные результаты работы и соответствуют поставленным задачам.

Практические рекомендации 1 и 2 полностью обоснованы и актуальны. Их целесообразно включать в клинические рекомендации. Пункт 3 рекомендаций выглядит преждевременным для имплементации в практику до получения клинических доказательств, касающихся непосредственно терапии больных сочетанной патологией.

Публикации по теме диссертации и апробация основных результатов исследования

Все основные результаты диссертации изложены в 20 печатных работах, в том числе 4-х опубликованных в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации для публикации материалов диссертации на соискание ученой степени кандидата и доктора наук. Материалы диссертации доложены и обсуждены на международных и всероссийских форумах. Печатные работы как самого автора, так научной школы профессора И.В. Терещенко в целом, занимают заметное место среди современных публикаций по данному направлению.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам

Автореферат соответствует основным положениям диссертации, полностью отражает цель и задачи исследования, выводы и практические рекомендации, оформлен в соответствии с требованиями ВАК РФ.

Замечания и вопросы

Замечаний, касающихся достоверности данных и логики исследования, нет. Спорные моменты, отмеченные выше, не носят принципиального характера и не выходят за рамки научной дискуссии вокруг результатов интересной работы.

При чтении диссертационной работы возникли следующие вопросы, которые хотелось бы задать автору:

1. Какое влияние может оказывать неалкогольная жировая болезнь печени на гликемический контроль у больных с сочетанием СД 2 и ЖКБ?

2. При анализе достаточно большого архивного материала, не удалось ли выявить различия в эффективности разных видов сахароснижающих средств у больных СД 2 типа при наличии и отсутствии ЖКБ (различия в структуре применяемых средств, в их дозах и т.д.)?

3. В работе упоминается липидный дистресс-синдром как очень важный аспект патогенеза ЖКБ, однако в обзоре литературы данный аспект не раскрывается и в интерпретации собственных исследований данный термин не используется. Можете ли Вы дать пояснения по этому поводу?

Заключение

Диссертация Каменских Я. А. «Особенности формирования и течения сочетанной патологии – сахарного диабета 2-го типа и желчнокаменной болезни», выполненная под руководством профессора И.В. Терещенко, является научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной задачи анализа распространенности и клинико-патогенетических особенностей сочетания желчнокаменной болезни и сахарного диабета 2 типа, имеющей большое значение для эндокринологии. Работа соответствует п.9 постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней», в редакции от 28.08.2017 № 1024, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой

