

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России Бобковой Ирины Николаевны на диссертационную работу Ермилова Олега Владимировича на тему «Особенности метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа у больных шизофренией», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни

Актуальность темы исследования

В настоящее время в большинстве развитых стран мира сахарный диабет 2 типа (СД2), ожирение приобрели характер пандемии. В России частота метаболического синдрома (МС) может достигать 30% и более, а число пациентов с СД2 на начало 2020 г. уже превышала 3% от общей популяции. Хотя по-прежнему отмечается значительный прирост распространенности СД2 у лиц пожилого возраста, что связано с целым рядом особенностей, характеризующих физиологическое изменение метаболизма углеводов при старении организма, в то же время четко прослеживается тенденция к «омолаживанию» МС. Данный вид патологии определяет значительную физическую, психологическую и социальную дезадаптацию, способствует ранней инвалидизации пациентов, а лечение таких больных остается крайне сложной и экономически затратной процедурой.

Несмотря на известную взаимосвязь роста массы висцерального жира, снижения чувствительности периферических тканей к инсулину (инсулинорезистентность — ИР), компенсаторной гиперинсулинемии с развитием нарушений углеводного (НУО), липидного, пуринового обмена и артериальной гипертензии (АГ), составляющих суть МС, многие аспекты механизмов патогенеза данных состояний раскрыты не полностью.

В последние десятилетия также отмечен рост в общей популяции числа лиц с

психическими расстройствами, что в значительной степени увеличило внимание к проблеме соматического здоровья у этой категории больных. Пациентов, страдающих психическими заболеваниями, характеризует частое присутствие МС и СД2, тем не менее, окончательные причины такой популяционной неоднородности еще не идентифицированы.

С одной стороны, подобная их встречаемость увязывается с побочными эффектами использования в терапии шизофрении атипичных нейролептиков, с другой, установлено, что на фоне терапии и некоторыми традиционными нейролептиками может возрастать частота и степень висцерального ожирения, дислипидемии, промежуточных состояний гликемии. Параллельно с этим было обнаружено широкое распространение МС и НУО у пациентов с первым эпизодом эндогенного психического расстройства, ранее не получавших указанных групп лекарственных средств. По мнению ряда авторов, эти свидетельства говорят в пользу того, что подобные метаболические нарушения являются неотъемлемой частью самого психического заболевания.

Известно, что многие социально значимые заболевания имеют антропогенную природу. В этом ракурсе оценка МС и СД2 также определяет необходимость рассмотрения центральных механизмов регуляции и участия системы высшей нервной деятельности в формировании патологии, учитывая значение неврогенного звена в регуляции эндокринной системы. В этой связи диссертационное исследование Ермилова О.В., целью которого стал анализ особенностей распространенности, механизмов формирования и терапии данных состояний у больных шизофренией, представляется весьма актуальным.

Новизна исследования и его результатов определяется полученными в результате исследования новыми научными данными, значимыми для медицинской науки и практического здравоохранения.

Автором изучена распространенность нарушений углеводного обмена (НУО) и СД2 у психически больных, определена частота встречаемости МС у таких пациентов с сопутствующим СД2, установлены особенности МС с сопутствующим

СД2 у больных шизофренией и психически здоровых лиц. Кроме этого, была проведена оценка значения различных режимов психофармакотерапии (ПФТ) и влияния сахароснижающих препаратов на показатели углеводного и липидного обменов.

Автором проведен глубокий анализ имеющихся отечественных и зарубежных источников литературы по теме исследования, что позволило четко сформулировать новизну, цели и задачи исследования. Диссертацию отличает хорошо продуманный дизайн исследования. Достоверность полученных результатов обеспечивается системным анализом проблемы, проработкой достаточного объема научной литературы, объемом полученного клинического материала и всесторонним его изучением, использованием современных методов статистического анализа. Выводы логично вытекают из полученных результатов.

В результате выполненной работы было показано, что НУО у больных психиатрического стационара, распространены чаще, чем среди психически здоровых испытуемых. Обнаружено, что важным показателем клинической выборки психически больных является снижение уровня липопротеидов высокой плотности и увеличение значения коэффициента атерогенности. Причем такая межгрупповая разница достигается результатом показателя у женщин. Распространенность МС при СД2 у пациентов с психиатрического стационара не имеет различий с таковой у психически здоровых лиц.

Установлено, что к отличительным особенностям больных с СД2, страдающих шизофренией, в сравнении с контролем, вне зависимости от пола, относятся существенно более низкие величины инсулинемии, С-пептидемии и ИР. Данный гормональный статус здесь достигался одинаковой с контрольной группой средней суточной дозой сахароснижающих средств-стимуляторов продукции инсулина (гликлазид, глибенкламид), ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера (эмпаглифлозин, дапаглифлозин) при существенно меньшей дозе метформина. Выявлено, что при терапии шизофрении нейролептиками первого поколения вне зависимости от значений гликемии уровень гликированного гемоглобина ниже, чем у психически здоровых пациентов.

Полученные результаты, не только диктуют необходимость тщательного мониторинга гликемии, проведения глюкозотолерантного теста с целью своевременной диагностики СД2 и промежуточных состояний гликемии, но и предполагают, при необходимости, включение в диагностическую программу определения показателей липидограммы, инсулинемии, С-пептидемии, гликированного гемоглобина. Особенности влияния бигуанидов у больных шизофренией, страдающих СД2, требуют коррекции дозы для компенсации гипoinsулинемии/гипо-С-пептидемии, в связи с большей выраженностью этих нарушений, а в условиях, как нормогликемии, так и НУО, использование нейрорептиков имеет разнонаправленное влияние на уровень гликированного гемоглобина, что необходимо принимать во внимание для правильной трактовки показателя у таких больных.

Работа, выполненная Ермиловым О.В., не только дополняет полученные ранее данные о распространенности промежуточных состояний гликемии и СД2, но уточняет характер нарушений липидного и углеводного обменов в популяции больных шизофренией, влияние на них ПФТ и гипогликемических средств. Это свидетельствует о приобретении особых свойств соматических заболеваний у психически больных.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Основные положения, вынесенные автором на защиту, соответствуют результатам диссертационного исследования и свидетельствуют о решении всех поставленных задач.

Сформулированные выводы логично вытекают из анализа полученных в ходе исследования данных.

Объем выполненных исследований и обработка полученных данных позволяют говорить о достоверности полученных автором результатов, базирующихся на принципах доказательной медицины. Дизайн исследования логически выстроен в соответствии с целью и задачами исследования.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Работа обосновывает необходимость и определяет конкретные направления решения таких важных задач, как своевременная диагностика МС и СД2 у больных шизофренией, адекватная трактовка получаемых результатов дополнительных методов диагностики, учет влияния ПФТ, сахароснижающих препаратов и требует коррекции доз при назначении соответствующих лекарственных средств у данного контингента пациентов, мониторинга уровня гликемии и гликированного гемоглобина с проведением глюкозотолерантного теста при их повышении и, при необходимости, дополнительного включения в диагностическую программу исследования липидограммы, уровней инсулинемии, С-пептидемии.

Практические рекомендации, сформулированные в работе Ермилова О.В. по итогам исследования, реальны для работы терапевтов, психиатров, эндокринологов, гастроэнтерологов и безусловно, будут способствовать повышению качества оказываемой медицинской помощи. Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику работы эндокринологического, гастроэнтерологического отделений ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», общепсихиатрических отделений ОГКУЗ «Белгородская областная клиническая психоневрологическая больница». Материалы применяются для своевременного проведения обследования и лечения больных шизофренией с МС и СД2.

Основные научные положения работы внедрены в учебный процесс циклов усовершенствования интернов, ординаторов, курсантов, проходящих сертификационные циклы повышения квалификации Института дополнительного медицинского и фармацевтического образования, аккредитации и сертификации ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» НИУ «БелГУ». Данные обстоятельства подтверждают значимость проведенной работы.

По материалам диссертации опубликовано 26 печатных работ, в том числе 9 в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской

Федерации для публикаций основных результатов диссертационных исследований, 4 публикации в реферативной базе SCOPUS, 2 монографии и 1 руководство для врачей.

Анализ диссертационного исследования

Работа изложена на 142 страницах машинописного текста, состоит из списка сокращений и условных обозначений, введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы.

Во введении на 10 страницах автор излагает актуальность темы исследования, формулирует цели и задачи исследования, определяет научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, основные положения, выносимые на защиту, описывает личный вклад и указывает внедрение результатов в науку и практику.

В первой главе «Обзор литературы» на 30 страницах автор критически анализирует основные публикации по теме диссертации — 253 источника (42 отечественных и 211 зарубежных), показывает достижения в этой области, отмечает слабые места исследований, обсуждает спорные вопросы и обоснованно формулирует необходимость собственного исследования для изучения распространенности, механизмов формирования и терапии МС и СД2 у больных шизофренией.

Во второй главе «Объем исследования и методы исследования» на 21 странице изложены характеристика материала и методы исследования, подробно описаны методы статистического анализа.

В третьей главе «Распространенность основных форм нарушений углеводного обмена, особенности метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа при шизофрении» на 15 страницах, в четвертой главе «Анализ возможных модуляторов специфичности метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа, взаимосвязь показателей липидного и углеводного обменов при шизофрении» на 15 страницах, в пятой главе «Особенности значений гликированного гемоглобина при отсутствии нарушений углеводного обмена у больных шизофренией, использующих

нейролептики 1-го поколения или атипичные нейролептики» на 7 страницах диссертант подробно излагает полученные результаты, а также критически обсуждает итоги собственных исследований, что убедительно свидетельствует об объективности оценки автором полученных данных.

В заключении, изложенном на 4 страницах, автор подводит итоги исследования и резюмирует, что при шизофрении высокая распространенность нарушений углеводного обмена и дислипидемии требует более тщательного контроля соответствующих лабораторных показателей с целью своевременной диагностики этих состояний, учета влияния на получаемые результаты ПФТ, а также коррекции дозы бигуанидов в ситуации гипoinsулинемии/гипо-С-пептидемии.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из содержания диссертации и в полной мере отражают поставленные задачи.

Оформление диссертации соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии Российской Федерации.

Автор хорошо знаком с основной литературой по рассматриваемым в работе проблемам, положения диссертации изложены логически с научной точки зрения, доказательны и наглядно продемонстрированы предложенными рисунками и таблицами.

Практическая значимость исследования не вызывает сомнений. Полученные автором результаты работы могут быть использованы в практике терапевтических, общепсихиатрических, эндокринологических отделений. Представленное к защите исследование вносит существенный вклад в развитие методов диагностики и курации пациентов шизофренией с сопутствующими МС и СД2. Полученные автором результаты достоверные и репрезентативные, выводы и практические рекомендации обоснованы. Содержание диссертации и публикаций адекватно отражают основное содержание диссертации.

Замечания и вопросы по диссертационной работе

Диссертация Ермилова Олега Владимировича на тему «Особенности метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа у больных шизофренией»,

представленная к официальной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни, заслуживает положительной оценки.

Принципиальных замечаний по диссертации и автореферату нет.

В качестве дискуссии хотелось получить ответы на следующие вопросы, возникшие при ознакомлении с материалами диссертации:

1. В вашем исследовании у пациентов с шизофренией, не получающих атипичные нейролептики, более важное значение в развитии нарушений углеводного обмена имела гипoinsулинемия, а не инсулинорезистентность. В этой связи, считаете ли Вы, что рекомендуемая пациентам с СД2 типа программа кардио-нефропротекции с применением иНГЛТ2 или аГПП2, направленных в том числе на коррекцию инсулинорезистентности, применима в полной мере и для пациентов с шизофренией, или предпочтительно органичиться блокадой РААС?

2. Почему при обследовании ваших пациентов для расчета СКФ вы отдали предпочтение формуле Cockcroft-Gault ?

Заданные вопросы являются уточняющими и не влияют на положительную оценку проделанной работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертация Ермилова Олега Владимировича на тему «Особенности метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа у больных шизофренией», выполненная под руководством доктора медицинских наук профессора Третьякова Андрея Юрьевича, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена важная и актуальная научная задача внутренних болезней, в частности, изучены особенности метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа в популяции психически больных, что соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с

изменениями и дополнениями от 30 июля 2014 г., 21 апреля, 2 августа 2016 г., 29 мая, 28 августа 2017 г., 1 октября 2018 г., 20 марта, 11 сентября 2021 г., 26 сентября 2022 г., 26 января, 18 марта, 26 октября 2023 г., 25 января, 16 октября 2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Официальный оппонент:

профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский
Университет), доктор медицинских наук
БОБКОВА Ирина Николаевна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего
образования Первый Московский государственный медицинский университет имени
И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)

Юридический адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
+7 (495) 609-14-00. E-mail: rectorat@staff.sechenov.ru
Официальный сайт: <https://www.sechenov.ru/>

Подпись профессора Бобковой И.Н. заверяю

Ученый секретарь

ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет) Минздрава России

д.м.н., профессор



Воскресенская О.Н.