

ОТЗЫВ

Официального оппонента, доктора медицинских наук (3.1.19. Эндокринология), ведущего научного сотрудника 1-го неврологического отделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский центр неврологии и нейронаук» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации Антоновой Ксении Валентиновны на диссертационную работу Кузиной Ирины Александровны «Кардиоглюкомониторирование у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с различной категорией сердечно-сосудистого риска», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет ДСУ 208.001.33 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) по специальности 3.1.19. — Эндокринология

Актуальность избранной темы

Распространенность сахарного диабета достигла масштабов неинфекционной пандемии с преобладанием в структуре заболеваемости сахарного диабета (СД) 2 типа. Среди причин смерти больных сахарным диабетом 2 типа ведущими являются сердечно-сосудистые заболевания — хроническая сердечная недостаточность, нарушения мозгового кровообращения и ишемическая болезнь сердца. Хроническая гипергликемия ассоциирована с развитием диабетических осложнений и повышает летальность болезней системы кровообращения.

Гликированный гемоглобин (HbA1c) является «золотым» стандартом определения целей терапии сахарного диабета и ключевым маркером ее эффективности, а также служит прогностическим критерием верификации

риска микро- и макрососудистых осложнений. Оставаясь универсальным параметром оценки углеводного обмена, HbA1c не позволяет в полной мере оценить гликемический контроль, что налагает ограничения на возможности управления заболеванием. Развитие технологий в области контроля уровня глюкозы привело к широкому распространению непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ), который сегодня можно реализовать с помощью носимых устройств, оснащенных минимально инвазивным датчиком. Этот метод, как элемент нового технологического уклада, обеспечивает не только контроль уровня глюкозы, но и оценку вариабельности гликемии, тренды, длительность и частоту гипогликемических состояний, которые являются факторами риска развития и прогрессии болезней системы кровообращения, в том числе цереброваскулярных заболеваний, а также когнитивных нарушений. Нацеленность на кардиоваскулярные осложнения и достижимость широкого внедрения в клиническую практику результатов работы определяет особую актуальность настоящего исследования в современных условиях с учетом распространённости СД и его медико-социальных последствий.

Такая серьезная форма самого частого диабетического осложнения – нейропатии, как кардиоваскулярная автономная нейропатия (КАН), является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности, а также ассоциирована с прогрессированием микрососудистых осложнений. При этом, в реальной клинической практике диагностике КАН уделяется недостаточно внимания. Существует запрос на удобный инструмент ранней диагностики КАН. Вариабельность сердечного ритма является индикатором автономной регуляции сердечного ритма, а ее снижение при СД2 связано с повышением риска летального исхода.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – лидер в структуре причин смерти больных СД2. Развитие ХСН начинается с субклинических форм, однако определение N-концевого про-В-типа натрийуретического

пептида (NT-proBNP) обычно проводится только пациентам с клиническими проявлениями ХСН.

Нерешенность вопроса управления гликемией в условиях массового распространения нарушений углеводного обмена в популяции является вызовом для современной медицины и определяет необходимость поиска новых стратегий эффективного контроля сахарного диабета 2 типа с приоритетной задачей ранней диагностики и профилактики прогрессии сердечно-сосудистых заболеваний. Целью диссертационной работы Кузиной И.А. было изучение влияния гликемического контроля на вариабельность сердечного ритма и маркеры поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с СД2, получавших пероральную сахароснижающую терапию, что обуславливает научную и клиническую актуальность.

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

Диссертационная работа Кузиной И.А. выполнена квалифицированно. Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации соискателя, обусловлена тем, что работа выполнена на весьма высоком методическом уровне, цель и задачи исследования адекватно сформулированы, и обоснованы значительным количеством проанализированной отечественной и зарубежной литературы. Исследование выполнено на достаточном клиническом материале. Так, количество включенных пациентов составило 86 человек – с использованием современных лабораторных и инструментальных методов исследования, в том числе непрерывного мониторирования глюкозы (НМГ) и холтеровского мониторирования ЭКГ. В работе использованы современные методы статистической обработки, удовлетворяющие требованиям доказательной медицины. Дизайн исследования, критерии включения, невключения, выбранные клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования полностью соответствуют цели и задачам диссертационной

работы. Научные положения, выводы и рекомендации диссертационной работы аргументированы и соответствуют полученным результатам.

Таким образом, научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертационной работе Кузиной И.А., являются достоверными и обоснованными.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность полученных результатов определяется достаточным количеством набранного исследовательского материала, использованием современных методов исследования и статистической обработки полученных данных. Обработанные и проанализированные данные подробно и последовательно изложены автором в тексте диссертации с использованием таблиц и рисунков. Применяемые статистические методы обработки убедительно подтверждают выявленные закономерности и сформулированные выводы.

В рамках проведенного исследования впервые выполнено комплексное обследование пациентов с СД2, получавших пероральные сахароснижающие препараты, включавшее параллельное проведение НМГ и холтеровского мониторирования ЭКГ, исследование биомаркеров повреждения миокарда и системного воспаления. Комплексный подход, включающий синхронное исследование кардио-метаболической регуляции, является преимуществом данной работы, а результаты представляют несомненный научный интерес и обогащают современные представления об ответе вегетативной нервной системы на гипогликемию.

Анализ полученных данных был проведен с распределением пациентов на группы в зависимости от категории сердечно-сосудистого риска. По результатам НМГ проведен анализ параметров амбулаторного гликемического профиля и индексов вариабельности гликемии. В работе использовался современный инструмент для автоматизированного анализа данных НМГ – программное обеспечение EasyGV, которое обеспечивает наиболее полную и доступную оценку. Настоящим исследованием

подтверждена важность такого параметра как «время в нормальной гликемии» – более узкого диапазона, чем «время в целевом диапазоне». Особое внимание уделено гипогликемическим состояниям: подтверждена ассоциация индикатора контроля уровня глюкозы (GMI) с гипогликемиями. Оценены такие параметры как разница между HbA1c и GMI более 0,5% и соотношение GMI/HbA1c менее 0,9, которые могут отражать как статус гликирования, так и провоспалительный статус у пациентов с СД. Оценка индексов вариабельности гликемии позволила впервые выявить взаимосвязь между кардиоваскулярной формой автономной нейропатии и значением индекса риска гипергликемии.

Обнаружена ассоциация между данными холтеровского мониторирования ЭКГ (снижение средней и максимальной частоты сердечных сокращений и увеличение максимального количества наджелудочковых экстрасистол в час) и наличием атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ). Такие маркеры метаболического здоровья, как значения триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности, были взаимосвязаны с GMI у пациентов с АССЗ в анамнезе.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Диссертационная работа Кузиной И.А., несомненно, имеет теоретическую и практическую значимость, так как представляет более глубокое понимание проблемы гликемического контроля у пациентов с СД2 на пероральной сахароснижающей терапии, в том числе гипогликемических состояний, и его влияния на параметры вариабельности сердечного ритма. Результаты исследования подтверждают обоснованность смены парадигмы оценки качества гликемического контроля: от интегрального показателя HbA1c к показателям вариабельности гликемии, индикатору контроля уровня глюкозы и «времени в нормальной гликемии».

Особого внимания заслуживает анализ групп пациентов в зависимости от категории сердечно-сосудистого риска. В ходе исследования было установлено, что увеличение ЧСС в покое и минимальной ЧСС во время сна

могут рассматриваться в качестве дополнительных критериев диагностики КАН. Автором усовершенствован алгоритм диагностики субклинической ХСН при СД2 с помощью определенного более низкого, чем для общей популяции, порогового значения NT-proBNP (77,5 нг/мл), а также разработана прогностическая модель оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете 2 типа с учетом возраста, уровня NT-proBNP, HbA1c и приема статинов.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа Кузиной И.А. по поставленной цели, задачам и полученным результатам соответствует паспорту научной специальности 3.1.19. Эндокринология: п. 4. «Развитие представлений об этиологии и патогенезе заболеваний эндокринной системы, метаболических заболеваний и состояний на основе системного анализа фундаментальных и прикладных исследований» и п. 5. «Разработка научных, методологических и клинических подходов в диагностике заболеваний эндокринной системы с использованием современных клинических, лабораторных, инструментальных, других методов исследования и современных технологий».

Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных

По результатам исследования автором опубликовано 4 работы, в том числе 2 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 научная статья в издании, индексируемом в международной базе Scopus, 1 публикация в сборнике материалов международной научной конференции.

Основные положения диссертации были представлены и доложены на научно-практических конференциях: научно-практическая конференция

«Эндокринология – вызовы 21 века» (г. Москва, 20–31 октября 2024 г.), научно-практическая конференция «Эндокринология 2-х округов: ПФО и ЦФО» (г. Казань, 3-4 октября 2025 г), Российская конференция с международным участием «Эндокринология – вызовы 21 века» (г. Москва, 27–28 октября 2025 г.).

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа изложена в традиционном стиле на 106 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов исследования, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Список литературы включает 205 источников (из них 13 отечественных и 192 зарубежных). Работа иллюстрирована 38 таблицами, 14 рисунками.

Во введении автором обоснована актуальность исследуемой проблемы, сформированы цель и задачи исследования, определены положения, выносимые на защиту, новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

В разделе «Обзор литературы» автором подробно изложен патогенез сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете 2 типа и факторы их риска: гликемический контроль и гликированный гемоглобин, параметры НМГ и вариабельность гликемии, вариабельность сердечного ритма, КАН, биомаркеры повреждения миокарда и хронического системного воспаления. Особое внимание Кузина И.А. уделяет освещению проблемы стратификации сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и роли пероральной сахароснижающей терапии в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

В главе «Материалы и методы» подробно отражены дизайн исследования, критерии включения и невключения, методы исследования, в том числе лабораторные и инструментальные, характеристика пациентов и

принцип распределения в группы, а также методы статистического анализа с помощью современной программы SPSS 26.0 (SPSS, США).

В главе «Результаты исследования» автором последовательно и полноценно изложены полученные результаты, дополненные для улучшения понимания рисунками и таблицами.

В главе «Обсуждение результатов» автор демонстрирует глубокие знания в области исследуемой проблемы, проводит сравнение полученных результатов с имеющимися данными исследований, грамотно обосновывает необходимость продолжения работы с целью разработки новых стратегий ранней диагностики и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете 2 типа с помощью кардиоглюкомониторирования. Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют поставленным цели и задачам и отражают научно-практическую значимость.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат полностью отражает содержание диссертации и выполнен в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Автореферат изложен в традиционном стиле, доступно и грамотно на 24 страницах.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Кузиной И.А. отличается актуальностью и практической значимостью, глубиной изучения кардиоглюкомониторирования у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на пероральной сахароснижающей терапии. Принципиальных замечаний к оформлению и содержанию работы нет.

В ходе знакомства с работой возникли следующие вопросы:

1. С более высокой частотой гипогликемии 3 степени (≥ 5 гипогликемических явлений с уровнем глюкозы менее 3,0 ммоль/л с интервалом в 6 часов за 14 дней) отмечены среди пациентов с СД2 и

атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями по сравнению с пациентами СД2 без таковых высокого и очень высокого риска, что очевидно, было обусловлено наибольшей частотой терапии препаратами сульфонилмочевины в данной когорте. Больные с кардиоваскулярными заболеваниями имели худшие результаты оценки HbA1c (9,1%). В этой группе лица, получавшие препараты сульфонилмочевины, имели большие значения параметров, отражающих вариабельность гликемии. В главе «Обсуждение результатов исследования» предполагается, что «пероральная сахароснижающая терапия и степень сердечно-сосудистого риска или наличие АССЗ оказывают сочетанное действие на вариабельность гликемии у пациентов с СД2». В этом контексте каков предположительный механизм эффекта перенесённого сосудистого события на вариабельность гликемии? Каково возможное соотношение роли получаемой сахароснижающей терапии и кардиального анамнеза в нестабильности значений глюкозы?

2. В разделе «Практические рекомендации» предлагается НМГ сделать необходимым и обязательным инструментом управления для всех пациентов с СД2. В обозримом будущем такой масштабный охват популяции больных маловероятен. На основании проведенного исследования для каких категорий больных СД2 можно в первую очередь рекомендовать НМГ?

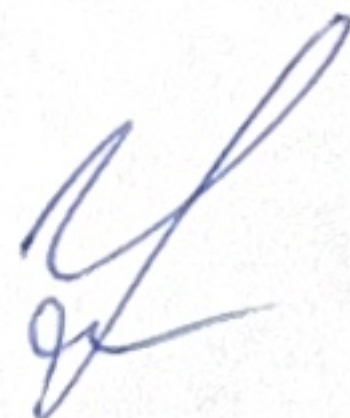
Заключение

Таким образом, диссертационная работа Кузиной Ирины Александровны на тему «Кардиоглюкомониторирование у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с различной категорией сердечно-сосудистого риска» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по оценке влияния гликемического контроля по данным непрерывного мониторинга глюкозы на вариабельность сердечного ритма и биохимические параметры повреждения миокарда при сахарном диабете 2 типа в зависимости от наличия и отсутствия атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, имеющей

существенное значение для специальности 3.1.19. Эндокринология, что соответствует требованиям п.16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692 /Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023 г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г., приказом №1085/Р от 10 июля 2025 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Кузина Ирина Александровна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология.

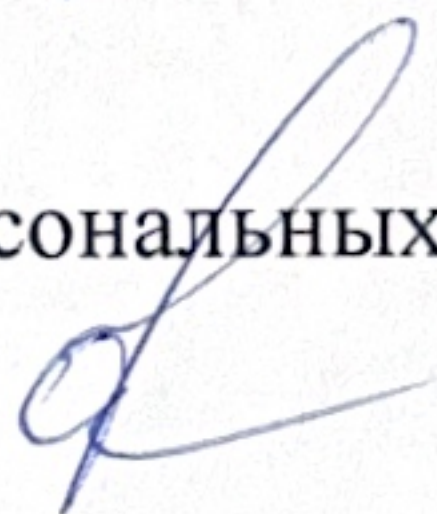
Официальный оппонент

Ведущий научный сотрудник
1-го неврологического отделения
ФГБНУ РЦНН,
доктор медицинских наук
(3.1.19. Эндокринология)



Антонова Ксения Валентиновна

Согласна на обработку моих персональных данных



«01» 09 2026 г.

Антонова Ксения Валентиновна

Подпись доктора медицинских наук Антоновой К.В. заверяю
И.о. ученого секретаря ФГБНУ РЦНН,
кандидат медицинских наук



А.Н. Берлянд

Контактная информация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский центр неврологии и нейронаук» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (ФГБНУ РЦНН)
Адрес: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80
Телефон: +7(495) 374-77-76; E-mail: center@neurology.ru
Web-сайт: <https://neurology.ru/>