

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры терапии и общей
врачебной практики Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования

"Приволжский исследовательский медицинский университет"

Министерства здравоохранения Российской Федерации

(ФГБОУ ВО "ПИМУ" Минздрава России)

Занозиной Ольги Владимировны

на диссертацию Никулина Игоря Юрьевича на тему:

«Подходы к диагностике и лечению сахарного диабета, развившегося
вследствие поражений поджелудочной железы», представленную на
соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

3.1.18. Внутренние болезни

Актуальность темы исследования

Сахарный диабет, проявляющийся хронической гипергликемией, имеет
различный генез, в частности, может развиваться вторично по отношению к
заболеваниям поджелудочной железы. Ранее его называли панкреатогенным
или СД 3с, однако с 2019 г. Всемирная организация здравоохранения
утвердила название «СД в исходе заболеваний экзокринной части
поджелудочной железы», и в настоящее время в мировой литературе его
сокращенно называют ДЭП (Аметов А. С. И соавт, 2023г)

Высокую значимость проблемы ДЭП придают такие особенности
течения этого типа диабета, как широкая вариабельность гликемии и
сложности с достижением ее адекватного контроля, более высокие в
сравнении с СД 2 типа уровни общей и онкологической смертности, отличия
в ответе на стандартные сахароснижающие препараты и целый ряд присущих
ДЭП патофизиологических особенностей. ДЭП нередко протекает с
развитием различных макро- и микрососудистых осложнений и
коморбидных нарушений, это является весомым фактором, неблагоприятно
влияющим на прогноз.

ДЭП относительно менее изучен в сравнении с СД 1 и 2 типов. Имеет
место существенный дефицит исследований, посвященных эпидемиологии,
патофизиологии, изучению клинических особенностей течения данного
варианта диабета, а также эффективности различных лечебных стратегий,
включая сахароснижающую и органопротекторную терапию. В связи с этим
прослеживается противоречивость взглядов на различные аспекты проблемы.
Так, неоднозначны мнения экспертов об особенностях патогенеза ДЭП в

зависимости от причин, вызвавших его развитие, о роли активации провоспалительных механизмов, о взаимосвязи эндокринной и экзокринной недостаточности, о выраженности макро- и микрососудистых поражений и особенностях выбора сахароснижающей терапии.

С учетом вышеизложенного, диссертационное исследование Никулина И.Ю., посвященное изучению особенностей течения ДЭП, его макрососудистых и микрососудистых осложнений, разработке критериев прогнозирования ухудшения течения ДЭП, а также критериев прогнозирования эффективности и безопасности сахароснижающего лечения является очень актуальным в настоящее время.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций.

Научные положения, выводы и практические рекомендации, изложенные в диссертационной работе Никулина И.Ю. полностью обоснованы, поскольку они базируются на достаточном клиническом материале (открытое проспективное рандомизированное одноцентровое исследование с включением 133 больных с ДЭП, развившимся вследствие острого или хронического панкреатита, наличии групп контроля- 30 пациентов с СД 2 типа и 30 человек практически здоровые лица). Сроки наблюдения за больными составили в среднем $10,6 \pm 2,7$ месяца. Распределение больных на подгруппы было проведено методологически верно, количество больных в основных группах и группах сравнения достаточное для получения достоверных, статистически обоснованных результатов. Цели и задачи сформулированы чётко.

Использовались современные методы клинико-лабораторной и инструментальной диагностики: сбор жалоб и анамнеза, объективный осмотр, общеклинические и биохимические исследования, определение параметров гликемии, липидного профиля, метаболических индексов, уровней высокочувствительного С-реактивного белка, фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкина-6, сосудистого эндотелиального фактора роста, антигена фактора Виллебранда и цистатина С в крови, панкреатической фекальной эластазы, абдоминальное ультразвуковое исследование, мультиспиральная компьютерная томография и магнитно-резонансная томография. Полученные результаты сопоставляли с литературными источниками.

Проведена тщательная статистическая обработка полученных данных с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Использовали программу Microsoft Excel 2016.

Сделаны обоснованные выводы, сформулированы практические рекомендации, которые соответствуют поставленным цели и задачам и полностью соответствуют результатам проведенных исследований.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, обусловлена достаточным объемом клинического материала (133 пациентов с ДЭП, 30 пациентов с СД 2 типа, 30 человек контрольная группа), использованием современных средств и методов исследований (клинико-лабораторный и инструментальные методы), использованием методик, адекватных поставленным задачам, применением современных методов статистического анализа для медицинских исследований.

Положения, изложенные в диссертации, построены на достаточно изученных, проверяемых фактах, они согласуются с имеющимися опубликованными данными. Использованы авторские данные и результаты, полученных ранее по рассматриваемой тематике исследований. Установлено качественное и количественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках.

Научная новизна заключается в том, что автором впервые установлены взаимосвязи клинико-лабораторных и клинико-инструментальных особенностей ДЭП, особенностей его макрососудистых и микрососудистых осложнений, установлены критерии прогнозирования ухудшения течения. Диссертантом продемонстрирован удовлетворительный профиль безопасности и высокая эффективность сахароснижающего лечения с применением метформина у больных с ДЭП, впервые разработаны и обоснованы критерии прогнозирования эффективности и безопасности сахароснижающего лечения при ДЭП.

Результаты диссертационной работы изложены последовательно, грамотным языком, подтверждены убедительным фактическими данными.

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из которых соавторство в главе «Сахарный диабет, заболевания кишечника и поджелудочной железы» монографии «Сахарный диабет», 5 статей в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук. Результаты диссертационного исследования доложены на IX (XXVIII)

Национальном диабетологическом конгрессе с международным участием «Сахарный диабет и ожирение – неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века» (Москва, 2022), научно-практической конференции с международным участием «Инновации в эндокринологии – 2023» (Санкт-Петербург, 2023), V Российской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Сахарный диабет – 2023: от мониторинга к управлению» (Новосибирск, 2023), III Конференции по лечению и диагностике сахарного диабета «Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике» (Москва, 2023), Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2023, 2024).

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертации.

Значение полученных результатов для науки и практики.

Теоретическая и практическая значимость диссертационного исследования заключается в формировании настороженности у врачей в плане развития сахарного диабета у лиц, перенесших острый или имеющих хронический панкреатит различной этиологии, необходимости оценки его особенностей, проводить подбор дифференцированной сахароснижающей терапии, в том числе с использованием метформина.

Результаты представленной диссертационной работы (основные положения, выводы и практические рекомендации) внедрены в практику отделений эндокринологии и гастроэнтерологии ГБУЗ ДНР «Центральная клиническая больница с поликлиникой», отделений терапии, эндокринологии, гастроэнтерологии ГБУЗ ДНР «Центральная городская клиническая больница № 3 г. Донецк», а также в педагогический процесс на кафедрах внутренних болезней № 1, внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России, что подтверждено актами внедрений.

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, 5 статей из которых в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки Российской Федерации

Содержание работы, ее завершенность и оформление

Диссертационная работа написана в традиционном стиле. Материал изложен на 212 страницах машинописного текста и состоит из введения, пяти

глав, включая обзор литературы, выводов, заключения, практических рекомендаций, списка принятых сокращений и условных обозначений и списка литературы. Диссертация хорошо иллюстрирована 24 рисунками, содержит 27 таблиц. Список литературы включает 202 источника (25 отечественных авторов, 177- зарубежных исследователей).

Во введении обоснована актуальность и степень разработанности темы исследования, указаны цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования, изложены методология и методы исследования, положения диссертации, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов работы, внедрение в практику, отражён личный вклад автора и количество публикаций.

Первая глава посвящена описанию состоянию проблемы диабета в исходе заболеваний экзокринной части поджелудочной железы на сегодняшний день, Автор акцентирует внимание на терминологии, эпидемиологии, патофизиологии, клинической картине диагностике и общих подходах к лечению данного типа диабета. Соискатель оценивает подходы к выбору сахароснижающих препаратов у лиц с диабетом в исходе заболеваний экзокринной части поджелудочной железы, описывает особенности сахарного диабета, развившегося вследствие острого панкреатита.

Завершая обзор литературы, автор обращает внимание на особенности спектра макрососудистых и микрососудистых осложнений при ДЭП и их связи с характером первичного поражения поджелудочной железы и другими метаболическими нарушениями, а также на отсутствие критериев прогнозирования течения данного типа диабета и выбора соответствующей терапии в настоящее время.

Вторая глава посвящена описанию материалов и методам исследования.

Подробно изложен и графически представлен дизайн исследования. Обследовали 133 больными с ДЭП, продолжили участие 96 больных из 133, исследование эффективности и безопасности сахароснижающего лечения завершил 81 пациент. В качестве контроля использовали группу лиц с СД 2 типа (30 человек) без данных анамнеза о перенесенных ранее эпизодах острого или хронического панкреатита и группу практически здоровых лиц (также 30 человек). Подробно описаны критерии включения и исключения, а также современные лабораторные и инструментальные методы исследования: высокочувствительный С-реактивный белок, фактор некроза опухоли-альфа интерлейкин-6, сосудистый эндотелиальный фактор роста, цистатин С, антиген фактора Виллебранда, уровни панкреатической фекальной эластазы, вычисляли индексы базальной инсулинорезистентности и функции β -клеток поджелудочной железы, части пациентов проводилось

УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, мультиспиральное компьютерно-томографическое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным усилением, магнитно-резонансно-томографическое исследование.

Статистическую обработку материала проводили с использованием параметрических и непараметрических статистических методов в программе Microsoft Excel 2007.

Была показана превалирующая алкогольная этиология ДЭП, реже - билиарнозависимая природа; примерно 2/3 случаев ДЭП развились после перенесенных эпизодов острого панкреатита, около 1/3 – в результате течения хронического панкреатита. С высокой частотой среди больных с ДЭП были представлены различные ассоциированные с диабетом макро- и микрососудистые осложнения (в том числе нефропатии, ретинопатии и нейропатии), а также разные сопутствующие состояния.

В третьей главе излагаются особенности уровней биомаркёров у обследованных лиц. Концентрации изученных биомаркеров, включая высокочувствительный С-реактивный белок, фактор некроза опухоли-альфа интерлейкин-6, сосудистый эндотелиальный фактор роста, цистатин С, антиген фактора Виллебранда, у больных с ДЭП оказались статистически значимо более высокими в сравнении не только с контрольной группой здоровых лиц, но также с группой больных с СД 2 типа, что ещё раз доказывает выраженный провоспалительный, деструктивный процесс в поджелудочной железе, а, впоследствии и склерозирующий процесс у этой группы пациентов, выражающийся в ухудшении гликемического контроля и прогрессировании микро- и макрососудистых осложнений диабета, особенно у лиц у курящих злоупотребляющих алкоголем лиц.

В четвёртой главе автор проводит клинико-лабораторные и клинико-инструментальные сопоставления у больных диабетом в исходе заболеваний экзокринной части поджелудочной железы.

Проведенный тщательный анализ позволил отнести к критериям прогнозирования ухудшения течения ДЭП его алкогольную этиологию, исходные уровни HbA1C > 9,5%, индекса НОМА-В < 60, наличие эпизодов гипогликемии 3 степени, курение > 10 пачко-лет, наличие микрососудистых осложнений, содержание мочевого кислоты в крови > 380 мкмоль/л, величину панкреатической фекальной эластазы < 145 мкг/г кала, концентрации вч-СРБ > 9,2 мг/мл, Ag vWF > 265% и цистатина С > 1,4 мкг/мл. Несомненным украшением работы стало описание клинического случая, наглядно показывающего практическое применение данных показателей в прогнозировании течения данной патологии.

Пятая глава диссертационного исследования посвящена разработке подходов к выбору сахароснижающей терапии у пациентов с диабетом вследствие повреждения экзокринной части поджелудочной железы.

В настоящей главе представлены результаты проспективного исследования различных режимов сахароснижающего лечения при ДЭП; на этой основе предложены и обоснованы критерии прогнозирования эффективности и безопасности сахароснижающей терапии у данной категории больных.

Традиционно основу сахароснижающей терапии лиц с ДЭП составляют препараты и аналоги инсулина, при этом указывается на возможность использования и пероральных сахароснижающих препаратов, таких как метформин.

Выполненное проспективное рандомизированное исследование, включавшее представительную группу из 81 больного с ДЭП и продолжавшееся в среднем $10,6 \pm 2,7$ месяцев, продемонстрировало удовлетворительную переносимость проводимого сахароснижающего лечения, включая как инсулинотерапию, так и применение метформина.

Было показано, что к критериям прогнозирования эффективности и безопасности сахароснижающего лечения при ДЭП могут быть отнесены наличие билиарнозависимой этиологии ДЭП; при алкогольной этиологии ДЭП – отсутствие повышения уровней аспаратаминотрансферазы в 3 раза выше верхней границы нормы; величина индекса НОМА-В > 50 ; уровень скорости клубочковой фильтрации – > 50 мл/мин/1,73 м²; концентрации цистатина С – $< 1,4$ мкг/мл; вч-СРБ – $< 9,2$ МЕ/л; TNF- $< 8,6$ пг/мл; VEGF – < 390 МЕ/мл; мочевой кислоты – < 380 мкмоль/л; а также выбор метформина при добавлении к препаратам инсулина (при значениях HbA1C $> 8,0\%$) или в качестве сахароснижающей монотерапии (при HbA1C $< 8,0\%$).

В разделе «Заключение» проведено обобщение наиболее значимых результатов исследования, проведено их сравнение с результатами других исследований. Изложение чёткое, структурированное, логичное. Выводы и практические рекомендации логично следуют из полученных результатов выполненного исследования и полностью соответствуют поставленным задачам.

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертации, отвечает всем необходимым требованиям, оформлен в соответствии с действующими правилами.

В целом работа выполнена на достаточно высоком уровне, диссертант достиг поставленной цели, успешно решил поставленные задачи.

Замечания

В процессе рецензирования диссертации хотелось бы высказать замечания, не являющиеся принципиальными и влияющими на общее позитивное впечатление от работы:

1. Протокол исследования включал в себя определение исходных уровней ряда провоспалительных и протромботических биомаркеров в сыворотке крови у лиц с ДЭП. С нашей точки зрения, было бы полезным отследить в динамике изменения уровней изучаемых биомаркеров на фоне лечения.

2. Глава 3, включающая основные результаты исследования, несколько перегружена таблицами. Целесообразно было бы часть из них представить в виде рисунков.

В то же время, в порядке дискуссии, хотелось бы получить от автора ответы на следующие вопросы:

1. Чем можно объяснить благоприятное влияние лечебного режима, включающего применение метформина, на функцию почек у больных с ДЭП?

2. В исследовании показано, что одним из критериев прогнозирования ухудшения течения ДЭП является его алкогольная этиология. По вашему мнению, с чем это может быть связано?

3. Нет ли противоречия в назначении пациентам с ДЭП алкогольной этиологии метформина.

Заключение о соответствии диссертации критериям

« Положения о присуждения учёных степеней » .

Диссертационная работа Никулина Игоря Юрьевича на тему: «Подходы к диагностике и лечению сахарного диабета, развившегося вследствие поражений поджелудочной железы», выполненная под руководством д.м.н., профессора А. Э Багрия, представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни, является законченной самостоятельной научно-квалифицированной работой, содержащей решение актуальной научной задачи - своевременной диагностики и персонализированного лечения сахарного диабета вследствие поражения поджелудочной железы. По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 16.10.2024 №1382), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор Никулин И.Ю. заслуживает

присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Даю согласие на размещение моих персональных данных в информационно-коммуникационной сети «Интернет» в целях осуществления действий, необходимых для проведения защиты указанной диссертации, в соответствии с нормами действующего законодательства Российской Федерации в части присуждения ученых степеней.

Официальный оппонент:

профессор кафедры терапии и общей врачебной практики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, доцент,

Занозина Ольга Владимировна

« 27 » сентября 2026 г.

Адрес: 603005, РФ, Нижегородская область, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

Тел.: Тел.: +7 (812) 303-50-00; факс: (812) 303-50-35 e-mail: tovpr@pimunn.net

Официальный оппонент профессор кафедры терапии и общей врачебной практики, д-р мед. наук, доцент

(подпись)

Ольга Владимировна Занозина согласна на автоматизированную обработку персональных данных.

Подпись доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России

Ольги Владимировны Занозиной заверяю

Ученый секретарь Ученого Совета
«Приволжского исследовательского
медицинского университета»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
к.б.н., доцент



Сорокина Юлия Андреевна

« 27 » сентября 2026 г.