

ОТЗЫВ

Официального оппонента, доктора медицинских наук, член-корреспондента РАН, профессора кафедры эндокринологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет) Петуниной Нины Александровны на диссертацию Пашковой Евгении Юрьевны «Персонализированное управление метаболическими исходами у пациентов с заболеваниями поджелудочной железы», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук, по специальности 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки)

Актуальность

Научная работа Пашковой Е.Ю. посвящена вопросу диагностики и терапии сахарного диабета, возникающего у пациентов с заболеваниями поджелудочной железы. Актуальность темы не подлежит сомнению, поскольку последнее время все отчетливее вырисовывается важность выделять в клинической практике «другие виды сахарного диабета». В отношении изученной проблемы- сахарного диабета в исходе заболеваний поджелудочной железы (ДЭП)- стоит отметить, что это вопрос, давно интересовавший эндокринологов, но отсутствие потока пациентов с заболеваниями поджелудочной железы в повседневной практике большинства эндокринологов значимо тормозило масштабное изучение проблемы. Распространенность изучаемой патологии крайне велика, сахарный диабет в исходе заболеваний поджелудочной железы составляет 5-10% от всего пула пациентов с сахарным диабетом и до недавнего времени представление об этом заболевании было неполным, а также отсутствовало понимание об обязательном исследовании и коррекции экзокринной функции поджелудочной железы. Тесный альянс с хирургами в многопрофильной клинике позволил собрать уникальный материал и выделить особенности развития нарушений углеводного обмена у пациентов с несколькими нозологиями: хронический кальцифицирующий

панкреатит, панкреонекроз и рак поджелудочной железы. Также совершенно уникальными представляются данные об особенностях управления специфическим вариантом сахарного диабета, который развивается после тотальной дуоденопанкреатэктомии.

Работа имеет отчетливую практическую направленность и, не умаляя ее научной ценности, стоит отметить, что это долгожданный и полностью готовый к внедрению в клиническую практику алгоритм подбора сахароснижающей и заместительной ферментной терапии у пациентов с ДЭП.

Помимо этого, подчеркнута важность междисциплинарного командного альянса в ведении подобных пациентов, что является, с одной стороны, современным трендом, с другой- абсолютно необходимым для успешного ведения подобных пациентов условием.

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

Целью научной работы Пашковой Е.Ю. является разработка персонализированного подхода к управлению метаболическими исходами у пациентов с тяжелыми заболеваниями поджелудочной железы: панкреонекроз, хронический кальцифицирующий панкреатит и рак поджелудочной железы. Согласно поставленной цели диссертационного исследования были выделены 6 задач, решению каждой из которых соответствует конкретная часть работы. Объем каждого раздела исследования представляется достаточным для получения достоверных результатов.

Научные выводы, положения и рекомендации обоснованы в достаточной степени, что подтверждается как достаточным объемом выборки (518 пациентов), так и применяемыми современными методами исследования, адекватными объекту и предмету исследования. Лабораторно-инструментальные исследования выполнены с использованием сертифицированного оборудования.

Представленный табличный и графический материал в полной мере отражает достигнутые результаты.

Несомненно, важнейшим результатом работы является актуализация проблемы сахарного диабета в исходе заболеваний поджелудочной железы. Следует подчеркнуть, что впервые доказано параллельное снижение экзо- и эндокринной функции ПЖ у пациентов с заболеваниями поджелудочной железы, и, соответственно, обоснована необходимость их одновременной оценки для таких пациентов. Помимо этого, валидизирован тест с пищевой нагрузкой у данной когорты больных и показана его высокая достоверность для выделения группы пациентов с высокой вероятностью эффективности пероральной сахароснижающей терапии при повышении С-пептида в ходе теста в 2.7 раза и более. На основании полученных данных сформирован полноценный алгоритм, позволяющий, учитывая ряд анамнестических данных и лабораторных анализов, подобрать для каждого пациента персонализированную схему лечения.

Еще одним научным открытием является установление факта постепенного снижения эндокринной функции поджелудочной железы после перенесенного тяжелого острого панкреатита и необходимость длительного диспансерного наблюдения за такими пациентами с целью своевременной диагностики сахарного диабета. Впервые обоснованы подходы к терапевтическому ведению пациентов после тотальной дуоденопанкреатэктомии в разные сроки послеоперационного периода. Показано, что сахарный диабет после тотальной дуоденопанкреатэктомии относится к категории крайне лабильного и требует обязательного контроля глюкозы при помощи систем непрерывного мониторингирования гликемии и установления более высоких индивидуальных целевых показателей углеводного обмена.

Представленный материал, его качество и объем являются достаточными для решения поставленных задач, обеспечивают достоверность результатов исследования, полученных выводов и практических рекомендаций.

По теме диссертации опубликовано 27 печатных работ, в том числе 20 в журналах, рекомендованных ВАК, 5 в международных изданиях (Web of Science, Scopus, PubMed), получен патент РФ, опубликовано учебно-методическое пособие. Это подтверждает высокий уровень апробации результатов исследования.

Результаты исследований доложены на международных, всероссийских конференциях.

Заимствование материалов без ссылки на авторов или источник заимствования в работе отсутствуют.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций.

Научная новизна представленной диссертации заключается в выявлении особенностей и закономерностей развития нарушений углеводного обмена при изученных заболеваниях поджелудочной железы. На основании результатов, полученных в работе, доказана необходимость длительного наблюдения за пациентами, имеющими хроническое и перенесшими острое заболевание поджелудочной железы, поскольку вероятность снижения экзо- и эндокринной ее функции увеличивается с течением времени.

Научной новизной является разработка концепции персонализированного подхода к управлению метаболическими исходами у пациентов с различными заболеваниями поджелудочной железы, сутью которой является параллельная коррекция экзо- и эндокринного дефицита у пациентов с заболеваниями поджелудочной железы.

Помимо этого, впервые в мировой и отечественной практике обоснован комплексный подход к терапевтическому периоперационному ведению пациентов после тотальной дуоденопанкреатиктомии, показана необходимость применения непрерывного мониторинга гликемии для контроля развивающегося лабильного ДЭП, сформулированы принципы назначения сахароснижающей и заместительной ферментной терапии на различных этапах послеоперационного ведения. Высокая эффективность приведенных рекомендаций подтверждается нулевой послеоперационной летальностью таких пациентов в исследовании.

Исследование открывает возможности дальнейшего изучения проблемы, в частности, интерес представляет более длительное наблюдение за такими пациентами с оценкой дальнейшей их заболеваемости и причин смерти. Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что новые научные данные, касающиеся диагностики и лечения пациентов с

ДЭП, легко имплементируются в клиническую практику. Учитывая высокую актуальность данной проблемы, недостаточную ее освещенность в мировой и отечественной литературе, следует рекомендовать распространение полученных данных среди эндокринологов, гастроэнтерологов и терапевтов Российской Федерации.

Оценка содержания диссертации ее завершенности, замечания по оформлению диссертации.

Диссертация Пашковой Е.Ю. построена по традиционному плану, включает введение, обзор литературы, главу с описанием материала и методов исследования, главы собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации, указатель литературы, включающий 272 источника. Работа изложена на 249 страницах машинописного текста, иллюстрирована 79 таблицами и 60 рисунками.

Введение кратко, но в то же время очень точно определяет актуальность, новизну и практическую значимость данного исследования. Корректно сформулированы цель, задачи научной работы и положения, выносимые на защиту.

Глава «Обзор литературы» написана понятным языком, содержит всесторонние сведения об этиопатогенезе ДЭП, современных взглядах на подходы к диагностике и лечению больных.

Глава «Материалы и методы исследования» посвящена описанию характеристик 518 пациентов, включенных в данное исследование, а также методов их обследования. Замечаний нет.

Глава «Состояние углеводного и липидного обмена у пациентов перенесших панкреонекроз» посвящена анализу двух групп- пациентов ретро- и про-спективной, перенесших панкреонекроз различной площади. Несмотря на сложность оценки «Моделей» панкреонекроза для эндокринолога, глава написана понятно и при ее прочтении особенно очевидным становится необходимость присутствия второго научного консультанта- хирурга.

В главе «Особенности эндо- и экзокринной функции поджелудочной железы у пациентов с хроническим кальцифицирующим панкреатитом»

выполнен анализ состояния углеводного обмена с данным заболеванием и показано, что только треть имеет нормальный углеводный обмен. Помимо этого, в данной группе был оценен уровень панкреатической эластазы-1 и проведен тест с пищевой нагрузкой у пациентов с тяжелым дефицитом панкреатической эластазы-1 и здоровых добровольцев. Помимо этого, проведен корреляционный анализ, показавший достоверную взаимосвязь между уровнем ПЭ-1 и соотношением С-пептид/глюкоза.

В главе «Частота и спектр метаболических нарушений у пациентов со злокачественными опухолями поджелудочной железы до и после резекционных вмешательств» рассмотрены метаболические исходы проксимальных и дистальных резекций поджелудочной железы у пациентов, имеющих диагноз рака поджелудочной железы. Принципиальных замечаний по содержанию главы нет.

Глава **«Обоснование персонализированного подхода к диагностике и лечению ДЭП в исходе изученных заболеваний поджелудочной железы»** подытоживает результаты проведенных исследований и в ней сформулированы основные отличия ДЭП от других типов СД, а также приведен алгоритм персонализированного терапевтического ведения пациента с ДЭП.

Заключительная глава собственных исследований «Особенности ведения пациентов после тотальной дуоденопанкреатэктомии периоперационно и в отдаленном послеоперационном периоде» посвящена сложной и редкой для эндокринологов нозологии. Подробно разобраны особенности течения и терапевтических подходов к пациентам на разных этапах периоперационного периода. В этой главе особенно ощущается необходимость в междисциплинарном подходе.

Обсуждение результатов и заключение написаны логично, в них изложены и проанализированы основные положения, выносимые на защиту, обобщен материал диссертации. Автор четко излагает анализ всех полученных результатов.

Выводы диссертации соответствуют задачам и целям работы, подтверждены значительным клиническим материалом, базируются на достаточном количестве проведенных исследований, их достоверность не вызывает сомнений.

Практические рекомендации следуют из результатов диссертационной работы, сформулированы корректно и логично. Очевидна их значимость для практического здравоохранения.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

В диссертационном исследовании выполнен анализ результатов лечения 518 пациентов с сахарным диабетом в исходе заболеваний поджелудочной железы с использованием широкого спектра современных методов диагностики и способов лечения. Сформулированные задачи полностью соответствуют поставленной цели, а их выполнение позволило автору всесторонне раскрыть тему диссертационного исследования. На основании поставленных цели и задач сформулировано восемь выводов и шесть практических рекомендаций. Выводы и рекомендации были получены на основании изучения результатов применения новой концепции персонифицированного подхода к управлению метаболическими исходами у пациентов с ДЭП. Результаты исследований детально проанализированы, подвергнуты математическому анализу с использованием современных статистических методов.

Автором лично проведен анализ научной отечественной и зарубежной литературы, обоснована актуальность темы и степени ее разработанности, создана идея работы, сформулирована цель и задачи, определен методологический подход и методы его решения.

Таким образом, сделанные автором выводы и рекомендации основаны на статистически достоверных результатах исследования и в полном объеме отражают поставленные задачи. Полученные результаты работы не противоречат ранее полученным результатам исследований по данной проблеме, но при этом значительно углубляют их.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК РФ и полностью соответствует основным положениям, изложенным в диссертационной работе. Иллюстрированный материал полный, содержит все необходимые рисунки и таблицы.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний нет. В рамках дискуссии хотелось бы задать диссертанту следующие вопросы:

1. Если у пациента исходно был сахарный диабет 2 типа, и он перенес острый панкреатит или хирургическое вмешательств на поджелудочной железе, как правильно сформулировать диагноз и как поменяется наша врачебная тактика?
2. В работе сделан акцент на мультидисциплинарном командном подходе, и команда включает хирурга, эндокринолога, гастроэнтеролога. А кто из этих специалистов является интегрирующим и определяющим общую тактику, на ваш взгляд?
3. На мой взгляд, валидизация теста с пищевой нагрузкой — это важный практический результат работы. Можно ли экстраполировать полученную вами отрезную точку- прирост С-пептида в 2.7 раз и более- на другие типы сахарного диабета?
4. Пациенты с сахарным диабетом на фоне хронического кальцифицирующего панкреатита, насколько можно понять из обзора литературы — это чаще всего пациенты с хронической алкогольной зависимостью. При злоупотреблении алкоголем может развиваться цирроз печени и это также носит вклад в нарушение углеводного обмена, сейчас появились публикации о «гепатогенном» сахарном диабете. Встречались ли в вашей работе подобные пациенты? Являлось ли наличие цирроза критерием исключения?

Заключение

Диссертационная работа Пашковой Евгении Юрьевны
«Персонализированное управление метаболическими исходами у пациентов с

заболеваниями поджелудочной железы» представляет собой законченное научно-квалификационное исследование, в котором решена важная научно-практическая проблема, а именно - разработка алгоритма персонализированного подбора терапии пациентам с тяжелыми заболеваниями поджелудочной железы. По своей актуальности, новизне и научно-практической значимости диссертация Пашковой Е.Ю. полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г., № 842, (с изменениями в ред. постановлений Правительства РФ от 16.10.2024 г. № 1382), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Пашкова Е.Ю., достойна присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.19. – Эндокринология.

Согласна на обработку моих персональных данных

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН

Профессор кафедры эндокринологии Института Клинической медицины им. Н.В.Склифосовского

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова

Минздрава России (Сеченовский Университет)

 Петунина Нина Александровна

Подпись д.м.н., профессора, Петуниной Н.А. «заверяю»:

Ученый секретарь

доктор медицинских наук, профессор

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова

Минздрава России (Сеченовский Университет)

« 28 » августа 2025 г.



 Воскресенская Ольга Николаевна

Контактная информация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); Адрес: 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; Телефон: +7 (495) 248-53-83;

Электронная почта: rectorat@staff.sechenov.ru