

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.045.01  
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО  
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ЭНДОКРИНОЛОГИИ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ  
ДОКТОРА НАУК**

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 27.01.2022 г. № 204

**О присуждении Викуловой Ольге Константиновне, гражданке  
Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.**

Диссертация «Хроническая болезнь почек у пациентов с сахарным диабетом: эпидемиологические и клинические аспекты, применение геномных и протеомных маркеров в доклинической диагностике и лечении» по специальности 14.01.02 - Эндокринология (медицинские науки) принята к защите 18.03.2021 г. № 199 диссертационным советом Д 208.126.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, Приказ Рособрнадзора 21.12.2009 г. №2260-2851

Соискатель Викулова Ольга Константиновна, 1973 года рождения, в 1996 году окончила лечебный факультет Московского Медицинского Стоматологического Института им. Н.А. Семашко по специальности «лечебное дело», диплом с отличием ШВ № 245639.

В 1996 - 1998 гг. проходила обучение в клинической ординатуре ГУ «Эндокринологический научный центр» Российской Академии медицинских наук (ныне ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России) по специальности «Эндокринология». Освоила программу подготовки научно-

педагогических кадров в аспирантуре Государственного учреждения «Эндокринологический научный центр Российской Академии медицинских наук, год окончания - 2003 г.

С 2003 г. работала в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в должностях научного, старшего научного, ведущего научного сотрудника отделения диабетической болезни почек; с 2015 г. - заведующей отделением эпидемиологии и государственного регистра сахарного диабета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; с 2019 г. – руководителем отдела организации медицинской помощи по профилю «эндокринология» Координационного совета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; с 2020 г. по настоящее время - заведующей отделом эпидемиологии эндокринопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Диссертация выполнена на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный консультант** - Шестакова Марина Владимировна - доктор медицинских наук, профессор, академик РАН.

**Официальные оппоненты:**

- Шилов Евгений Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);

- Маркова Татьяна Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-

стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

- Мисникова Инна Владимировна, доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского".

дали положительные отзывы на диссертацию.

В рамках дискуссии в отзыве Марковой Т.Н. были обсуждены следующие вопросы:

1. Как Вы считаете, причины формирования нормоальбинурического фенотипа ХБП у пациентов с СД 1 типа связаны только с расширением диагностических критериев или же имеют значение и патогенетические механизмы, связанные с вовлечением не только клубочковых, но и тубулоинтерстициальных структур?

Классический альбинурический фенотип поражения почек, сопряженный с преимущественным поражением почечного фильтра, действительно, более характерен при СД1 и значимость АУ при данном типе СД традиционно считалась очень высокой. Однако данные последних исследований позволяют говорить о достаточно высокой доле нормоальбинурического фенотипа и среди пациентов с ХБП при СД1: от 15,5% в крупном исследовании DCCT/EDIC до 54-58% в исследованиях, проведенных в Великобритании и Италии. В нашей работе при анализе структуры ХБП по стадиям в зависимости от уровня АУ отмечено увеличение доли стадии А1 в динамике 2013-2018 гг. при СД1 от 9% до 41%, что согласуется с мировыми данными. С одной стороны, это является отражением перехода к диагностической концепции ХБП, обеспечивающей диагностику патологии в отсутствие АУ. Однако возрастающее количество исследований по данной проблеме подтверждают, что изменение фенотипа патологии почек в современных условиях воспринимается гораздо более широко и связано в

большей степени именно с патогенетическими механизмами и значительной ролью не классических факторов - тубулоинтерстициальными нарушениями, канальцевым воспалением и ишемическим повреждением почек, ведущих к развитию нормоальбинурического фенотипа ХБП, в том числе при СД 1.

2. Объясните, почему при построении моделей прогноза ХБП Вами была использована методика логистического регрессионного, а не факторного анализа?

Факторный анализ – это метод многомерного анализа, который применяется в том случае, если все факторные признаки (предикторы) являются количественным переменными.

В нашем исследовании в качестве значимых предикторов ХБП показали себя не только количественные, но и качественные бинарные признаки (такие как пол, наличие осложнений: ретинопатии, комы, нейропатии, инсульта и т.д), которые нельзя проанализировать методом факторного анализа.

Использованный нами логистический регрессионный анализ позволяет анализировать связь переменных всех типов (количественных и качественных). Таким образом, разработанная нами модель учитывает все виды исходных данных.

В качестве способа отбора наиболее значимых предикторов нами применялись следующие методы: во второй этап многофакторного анализа предикторов (пошаговой регрессионной модели) мы включали только признаки, показавшие статистически значимые различия в одномерном сравнительном анализе, что позволило посредством пошаговой регрессии исключить менее значимые предикторы и получить модель с наибольшей прогностической ценностью положительного и отрицательного результата, т.е. наибольшей точностью модели.

3. Вами выявлено, что ИМТ является одним из наиболее значимых предикторов развития ХБП при обоих типах СД, чем Вы это объясняете?

Повышение ИМТ отражает наличие у пациента ожирения, которое является одним из наиболее важных негликемических метаболических

факторов риска развития ХБП. Патогенез поражения почек при ожирении многофакторен, Прежде всего, его связывают с нарушениями внутрпочечной гемодинамики — развитием «гиперфльтрационной» почки (гиперфльтрация – значимый фактор истощения почечного резерва), а также с повреждающим воздействием гормонов жировой ткани, активацией РАС, снижением продукции адипонектина, гиперлептинемией; и - что очень важно, с эктопическими отложениями липидов в структурах почки – интерстиции, паравазально и перитубулярно, что ведет к снижению скорости клубочковой фильтрации и развитию ХБП. Тот факт, что ИМТ вошел в число наиболее значимых предикторов ХБП в составе моделей при обоих типах СД, указывает на высокую значимость влияния ожирения и избыточного веса на развитие почечной патологии, вне зависимости от типа СД, что согласуется с данными других исследований. В этой связи включение в спектр терапевтической программы пациентов с СД и факторами риска ХБП обязательных мероприятий, направленных на снижение веса, может быть одним из значимых направлений для снижения риска развития ХБП.

В рамках дискуссии в отзыве Мисниковой И.В. были обсуждены следующие вопросы:

1. В какой клинической ситуации рекомендуется использовать генетическую панель предрасполагающих и защитных маркеров ХБП у пациентов с СД?

Идентификация генетических маркеров позволяет оценить, существуют ли для изучаемой патологии и в данной популяции предрасполагающие или протективные «защитные» аллели и генотипы генов-кандидатов, с помощью которых можно определять риск развития патологии до ее клинической манифестации. Таким образом, мы рекомендуем исследование предложенной нами генетической панели для оценки генетического риска и выделения групп пациентов более высокого риска развития хронической болезни почек, требующих более активного мониторинга и профилактических мер, в том числе, назначения средств превентивной нефропротекции.

2. Как можно объяснить, что при СД1 более старший возраст дебюта диабета оказался фактором прогрессирования ХБП, тогда как согласно общепринятым представлениям более позднее развитие СД1 является протекторным фактором развития осложнений?

Действительно, существует мнение, что частота и скорость развития диабетических осложнений при СД1 с дебютом в старшем постпубертатном возрасте, как и при дебюте в раннем детском возрасте - ниже по сравнению с пациентами, у которых дебют СД 1 состоялся в период пубертата. В нашем исследовании повышение возраста дебюта СД (на 1 год) показало повышение риска развития ХБП в однофакторном анализе в 1,02 раза при СД1 и 1,08 раза при СД2, т.е. на 2 и 8%, соответственно – показатель повышения риска относительно небольшой по сравнению с другими факторами, не подтвердил своего влияния в многофакторном анализе, что указывает на его меньшую значимость по сравнению с другими факторами, таким, например, как возраст пациента. И тем не менее, возможно, что при увеличении возраста дебюта, также, как и при увеличении возраста, идет накопление влияния не классических тубулоинтерстициальных факторов повреждения почек, хотя это наше предположение, и для его подтверждения было бы интересно проведение дополнительных исследований.

**Ведущая организация** - Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В своем положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук, профессором, заведующей кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России Демидовой Татьяной Юрьевной, указала, что диссертация Викуловой Ольги Константиновны «Хроническая болезнь почек у пациентов с сахарным диабетом: эпидемиологические и клинические аспекты, применение геномных и протеомных маркеров в доклинической диагностике и лечении»

является законченной научно-квалификационной работой, посвященной решению актуальной научной проблемы – хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом с позиций эпидемиологических, клинико-фенотипических характеристик, молекулярно-генетических и протеомных маркеров, персонализации диагностики, прогнозирования рисков, мониторинга и приоритетных терапевтических стратегий, имеющей существенное значение для развития эндокринологии.

Соискатель имеет 46 опубликованных работ по теме диссертации, в том числе 28 статей по результатам исследования в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных работ. Работы посвящены проблеме сахарного диабета и хронической болезни почек и полностью отражают суть и результаты диссертационного исследования.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах. В опубликованных статьях в журналах, тезисах всероссийских конференций и конференций с международным участием авторский вклад составляет не менее 50%, автором не только подготовлен научный материал, но и проведена его обработка. Написание текста публикаций выполнялось соискателем ученой степени. Общий объем научных изданий составляет 4,5 печатных листа, наиболее значимыми работами являются:

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., **Викулова О.К.**, Железнякова А.В., Исаков М.А. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г// Сахарный диабет. 2018. Т. 21. № 3. С. 144-159.
2. Шестакова М.В., **Викулова О.К.**, Железнякова А.В., Исаков М.А., Дедов И.И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? // Терапевтический архив. 2019. Т. 91. № 10. С. 4-13.

3. Бухаров К.Г., **Викулова О.К.**, Галстян Г.Р., Масиенко М.С., Демура С.А., Стройлова Ю.Ю., Шестакова М.В. Фармакоэкономические аспекты терапии фиксированными комбинациями ингибиторов дипептидилпептидазы-4 с метформином по сравнению с производными сульфонилмочевины с метформином у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: ретроспективный анализ данных федерального регистра сахарного диабета за период 2010-2017 гг // Consilium Medicum. 2020. Т. 22. № 4. С. 18-26.
4. Шамхалова М.Ш., **Викулова О.К.**, Железнякова А.В., Исаков М.А., Шестакова М.В., Дедов И.И. Эпидемиология хронической болезни почек в Российской Федерации по данным федерального регистра взрослых пациентов с сахарным диабетом (2013-2016 гг.)// Сахарный диабет. 2018. Т. 21. № 3. С. 160-169.
5. **Викулова О.К.**, Зураева З.Т., Михалева О.В., Никанкина Л.В., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В., Дедов И.И. Ренальные эффекты агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида у больных сахарным диабетом 1-го типа // Терапевтический архив. 2018. Т. 90. № 6. С. 59-64.
6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Александров Ан.А., Бешлиева Д.Д., Бондаренко И.З., Бондаренко О.Н., **Викулова О.К.**, Вороненко И.В., Галстян Г.Р., Глазунова А.М., Грачева С.А., Гомова И.С., Доронина Л.П., Дудинская Е.Н., Дубский С.А., Егорова Д.Н., Железнякова А.В., Зайцева Н.В., Калашников В.Ю., Клефтортова И.И. и др. ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА: ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА // Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. Москва, 2017.
7. Дедов И.И., Шестакова М.В., **Викулова О.К.** Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным федерального регистра сахарного диабета // Сахарный диабет. 2017. Т. 20. № 1. С. 13-41.
8. **Викулова О.К.**, Железнякова А.В., Лебедева Н.О., Никитин А.Г.,

- Носиков В.В., Шестакова М.В. Генетические факторы в развитии хронической болезни почек при сахарном диабете // Генетика. 2017. Т. 53. № 4. С. 411-425.
9. Железнякова А.В., Лебедева Н.О., **Викулова О.К.**, Носиков В.В., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Риск развития хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа детерминирован полиморфизмом генов NOS3, APOB, KCNJ11, TCF7L2 // Сахарный диабет. 2014. № 3. С. 23-30.
10. **Викулова О.К.**, Железнякова А.В., Носиков В.В., Шестакова М. Генетические детерминанты риска развития хронической болезни почек при сахарном диабете//Врач. 2013. № 10. С. 32-34.
11. Лебедева Н.О., **Викулова О.К.** Маркеры доклинической диагностики диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа // Сахарный диабет. 2012. № 2. С. 38-45.
12. Дедов И.И., Шестакова М.В., Андреева Е.Н., Беловалова И.М., **Викулова О.К.**, Галицина Н.А., Галстян Г.Р., Григорян О.Р., Емельянов А.О., Зильберман Л.И., Кандрор В.И., Кононенко И.В., Кураева Т.Л., Майоров А.Ю., Маслова О.В., Мельникова О.Г., Мотовилин О.Г., Никитин А.Г., Никонова Т.В., Носиков В.В. и др. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестакова. Москва, 2011.
13. Савельева С.А., Крячкова А.А., Железнякова А.В., **Викулова О.К.**, Кутырина И.М., Шестакова М.В. Вклад ожирения в поражение почек у больных сахарным диабетом 2 типа // Клиническая нефрология. 2010. № 6. С. 48-51.
14. Маслова О.В., Сунцов Ю.И., Шестакова М.В., Казаков И.В., **Викулова О.К.**, Сухарева О.Ю., Мартынов С.А. Распространенность диабетической нефропатии и хронической болезни почек при сахарном диабете в Российской Федерации //Клиническая нефрология. 2010.№ 3. С.45-50.

### **На автореферат диссертации поступили отзывы:**

1. Валеевой Фариды Вадутовны, доктора медицинских наук, профессора, главного внештатного специалиста эндокринолога Минздрава России по Приволжскому ФО, заведующей кафедрой ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ;
2. Дворяшиной Ирины Владимировны, доктора медицинских наук, профессора кафедры госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России;
3. Суплотовой Людмилы Александровны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей курсом эндокринологии кафедры терапии Института непрерывного медицинского развития ФГБОУ ВО Тюменского ГМУ Минздрава России, главного внештатного эндокринолога Департамента здравоохранения Тюменской области, президента Ассоциации эндокринологов Тюменской области;
4. Халимова Юрия Шавкатовича, доктора медицинских наук, профессора, начальника кафедры военно-полевой терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», главного эндокринолога Министерства обороны РФ, главного эндокринолога Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, заслуженного врача Российской Федерации;
5. Куницыной Марины Алексеевны, доктора медицинских наук, профессора кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России;
6. Бардымовой Татьяны Прокопьевны, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой эндокринологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования (ИГМАПО).

Отзывы положительные, принципиальных замечаний не содержат, подчеркивают научную и практическую ценность результатов, полученных в диссертационной работе Викуловой Ольги Константиновны.

Выбор официальных оппонентов обоснован компетентностью данных специалистов в области диагностики, лечения и ведения пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек. Выбор ведущей организации обусловлен тем, что она широко известна своими достижениями в медицинской науке и имеет все возможности определить научную и практическую ценность диссертации.

Основными публикациями по теме диссертации оппонента Шилова Евгения Михайловича являются следующие:

1. Шилов Е.М., Котенко О.Н., Шилова М.М., Мильчаков К.С., Румянцева Е.И., Хальфин Р.А. Нефрологическая служба российской федерации в 2019-2020 г.: отчет президиума профильной комиссии по нефрологии экспертного совета минздрава россии // Клиническая нефрология. 2020. Т. 12. № 4. С. 5-35.
2. Мильчаков К.С., Габаев М.И., Шилов Е.М. Профилактическая помощь больным хронической болезнью почек в Российской Федерации: аналитический обзор распространенности и существующих программ // Саратовский научно-медицинский журнал. 2019. Т. 15. № 1. С. 24-28.
4. Milchakov K.S., Khalfin R.A., Madyanova V.V., Shilov E.M., Shvetzov M.Y., Fomin V.V., Pivina L.M., Semenova Y.M. Management of chronic kidney disease in the russian federation: a critical review of prevalence and preventive programmes // International Journal of Healthcare Management. 2019. Т. 12. № 4. С. 322-326.
5. Шилов Е.М., Фомин В.В., Шведов М.Ю. Хроническая болезнь почек // Терапевтический архив. 2018. № 6. С. 75.
6. Борисов В.В., Шилов Е.М. Хроническая почечная недостаточность // Урология. 2017. № 1-S1. С. 11-18.
8. Абасеева Т.Ю., Андрусев А.М., Батюшин М.М., Бирюкова Л.С., Бобкова И.Н., Ватазин А.В., Ветчинникова О.Н., Волгина Г.В., Гаджикулиева М.М., Генералова Г.А., Герасимчук Р.П., Гордовская Н.Б., Горелова Е.А., Готье С.В., Гуревич К.Я., Денисов А.Ю., Длин В.В., Добронравов В.А.,

- Ермоленко В.М., Есян А.М. и др. Нефрология // Клинические рекомендации / Ассоциация нефрологов, Научное общество нефрологов России. Москва, 2016.
10. Национальные клинические рекомендации по нефрологии // Сборник клинических рекомендаций / Ассоциация нефрологов. Москва, 2015. Nephrology. 2015. Т. 19. № 6. С. 83.
  12. Нагайцева С.С., Швецов М.Ю., Лукшина Л.П., Бурба С.В., Гарпищенко А.Г., Герасимов А.Н., Шилов Е.М. Впервые выявленная хроническая болезнь почек среди пациентов терапевтического стационара: роль расчета скф по методу  $skd-epi$  // Клиническая медицина. 2015. Т. 93. № 7. С. 56-61.
  13. Андросова С.О., Балкаров И.М., Батюшин М.М., Бекетова Т.В., Бирюкова Л.С., Бобкова И.Н., Борисов В.В., Бочарникова А.В., Буланова М.Л., Варшавский В.А., Голицына Е.П., Гордовская Н.Б., Гуляев С.В., Гуревич К.Я., Дзгоева Ф.У., Добронравов В.А., Ермоленко В.М., Захарова Е.В., Земченков А.Ю., Каган М.Ю. и др. Нефрология // Национальное руководство. Краткое издание / Научное общество нефрологов России, Ассоциация медицинских обществ по качеству. Москва, 2014.

Основными публикациями по теме диссертации оппонента Марковой Татьяны Николаевны являются следующие:

1. Мкртумян А.М., Маркова Т.Н., Мищенко Н.К. Анализ сердечно-сосудистой безопасности современных сахароснижающих препаратов // Кардиология. -2019. -Т. 59. -№7.-С. 76-83.
2. Маркова Т.Н., Садовская В.В., Беспятова М.Ю. Современные возможности диагностики хронической болезни почек при сахарном диабете // Сахарный диабет. - 2017. — Т. 20. - № 6. - С. 454-460
3. Мкртумян А.М., Маркова Т.Н., Мищенко Н.К. Роль почек в гомеостазе глюкозы // Проблемы эндокринологии. - 2017. - Т. 63. - №6.-С. 385-391.
4. Маркова Т.Н., Бокова М.Н., Костенко А.А. Эффективность применения агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

- длительного действия (Дулаглутид) в лечении больных сахарным диабетом 2 типа // Московская медицина. 2019. № 2 (30). С. 81-81(2)
5. Стекольников Л.В., Маркова Т.Н. Заболеваемость сахарным диабетом населения трудоспособного возраста Чувашской республики // Вестник Чувашского университета. 2012. № 3. С. 518-525.

Основными публикациями по теме диссертации оппонента Мисниковой Инны Владимировны являются следующие:

1. Мисникова И.В., Ковалева Ю.А., Губкина В.А. Ранняя интенсификация сахароснижающей терапии: уроки VERIFY и реальная клиническая практика на примере данных регистра сахарного диабета Московской области // Проблемы эндокринологии. 2020. Т. 66. № 5. С. 86-95.
2. Мисникова И.В., Ковалева Ю.А., Губкина В.А. Место ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа в лечении сахарного диабета 2-го типа: от клинических исследований к реальной практике // Альманах клинической медицины. 2020. Т. 48. № 7. С. 500-509.
3. Мисникова И.В., Ковалева Ю.А., Исаков М.А., Древаль А.В. Структура сахароснижающей терапии в особых группах пациентов с сахарным диабетом 2 типа на основании данных регистра Московской области // Сахарный диабет. - 2019. - Т. 22. - №3.-С. 206-216.
4. Мисникова И.В. Метформин пролонгированного действия как препарат первого выбора в лечении сахарного диабета 2 типа // Эффективная фармакотерапия. 2017. № 17. С. 18.
5. Мисникова И.В. Влияние ингибиторов ДПП-4 на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа // РМЖ. 2016. Т. 24. № 1. С. 51-52.
6. Мисникова И.В. Влияние ингибиторов дипептидилпептидазы-4 на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2016. № 1. С. 51.

Основные работы Ведущей организации по теме диссертации:

7. Хроническая болезнь почек у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: принципы диагностики и лечения. Т.Ю. Демидова, К.Г. Лобанова. FOCUS Эндокринология. 2020; №2: 34–42
8. Особенности развития и профилактики атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом. Т.Ю. Демидова, С.Г. Зенина. FOCUS Эндокринология. 2020; №2 С. 8-14
9. Молекулярно-генетические особенности развития сахарного диабета и возможности персонализации терапии. Демидова Т.Ю., Зенина С.Г. Сахарный диабет. 2020. Т. 23. № 5. С. 467-474.
10. Ранние нарушения углеводного обмена и их влияние на сердечно-сосудистые риски. Ярошенко Е.С., Демидова Т.Ю. Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение. 2020. Т. 9. № 4 (33). С. 100-101.
11. Новые акценты в управлении сахарным диабетом 2 типа: ранняя профилактика кардиоренальных осложнений. Демидова Т.Ю., Зенина С.Г. Терапия. 2020. Т. 6. № 8 (42). С. 55-63.
12. Инновационные сахароснижающие технологии в руках терапевта. Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я., Лобанова К.Г. Терапия. 2020. Т. 6. № 8 (42). С. 64-73.
13. Патогенетические подходы к ведению пациентов с сахарным диабетом 2 типа. новые потребности и новые возможности. Демидова Т.Ю., Плахотняя В.М., Грицкевич Е.Ю. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2020. Т. 4. № 6. С. 347-351.
14. Лечение больных сахарным диабетом 2 типа и коморбидными заболеваниями. что необходимо знать практикующему врачу? Демидова Т.Ю. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2019. Т. 3. № 10-2. С. 123-126.
15. иДПП-4: 10 лет эффективного и безопасного управления сахарным диабетом 2 типа. Демидова Т.Ю., Томилова Е.Н. РМЖ. 2018. Т. 26. № 11-2. С. 95-100.

16. Новый агонист рецепторов ГПП-1 для применения 1 раз в неделю - качественный скачок в управлении сахарным диабетом 2 типа. Демидова Т.Ю. Фарматека. 2018. № 4 (357). С. 9-15.
17. Кардиопротективные механизмы современных сахароснижающих препаратов. Демидова Т.Ю., Балутина О.В., Карпов Ю.А. Атмосфера. Новости кардиологии. 2018. № 4. С. 28-34.
18. Цели и современная стратегия терапии у разных групп пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Демидова Т.Ю., Скуридина Д.В., Пуговкина Я.В. Терапия. 2017. № 5 (15). С. 6-15.
19. Сахарный диабет 2 типа и сердечно-сосудистые заболевания. терапия, меняющая прогноз. Демидова Т.Ю., Пуговкина Я.В. Терапия. 2017. № 5 (15). С. 65-72.

**Диссертационный совет** отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

**разработана** научная концепция прогнозирования риска, ранней диагностики и персонализированного мониторинга хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с сахарным диабетом (СД), направленная на снижение стратегических рисков данной патологии

**введены** новые представления о современном состоянии проблемы ХБП у пациентов с СД в Российской Федерации, **определены** эпидемиологические (распространенность, заболеваемость, смертность) и клинично-фенотипические характеристики ХБП на Всероссийской популяции пациентов с СД 1 и 2 типа в динамике за 6-летний период

**доказан** вклад ХБП в повышение рисков ренальной, сердечно-сосудистой и общей смертности пациентов с СД, что определяет их в категорию высокого риска, требующую раннего выявления и мониторинга

**предложен** новый метод прогнозирования развития ХБП на основе разработанного прикладного калькулятора риска, позволяющего прогнозировать индивидуальный риск развития диагностически значимого снижения скорости клубочковой фильтрации в течение 5 лет у конкретного

пациента

**предложена** панель генетических маркеров для оценки риска развития хронической болезни почек патологии у пациентов с СД 1 и 2 типа

**предложены** новые подходы к ранней диагностике ХБП на основе исследования панели протеомных биомаркеров, позволяющих диагностировать признаки клубочкового и тубулоинтерстициального повреждения почек на доклинической (нормоальбуминурической) стадии патологии

**доказана** перспективность использования в качестве приоритетной терапевтической стратегии на доклинической (нормоальбуминурической) стадии ХБП препаратов инкретинового ряда с целью превентивной нефропротекции;

**доказано** преимущество назначения иДПП4 в качестве второго препарата к стартовой терапии метформином по сравнению с препаратами сульфонилмочевины для снижения риска развития ХБП на 21%.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

**доказаны** положения, которые значимо расширяют знания о хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом с позиций персонализации диагностики, прогнозирования рисков, мониторинга и терапевтических стратегий, направленных на предупреждение развития данной патологии

**изучены** ключевые клинико-эпидемиологические характеристики хронической болезни почек на всероссийской популяции пациентов с СД, в том числе, вклад ХБП в повышение риска смерти пациентов с СД

**раскрыты** проблемы прогнозирования риска развития ХБП при СД; применительно к проблематике диссертации с использованием методов многофакторного регрессионного анализа и математического моделирования определены наиболее значимые предикторы развития ХБП, разработан прикладной интерактивный калькулятор оценки индивидуального прогноза развития ХБП при СД 1 и 2 типа, что позволило сформировать критерии для

выделения групп высокого риска развития патологии при обоих типах СД

**проведена модернизация** (оптимизация) алгоритмов мониторинга ХБП у пациентов с сахарным диабетом с целью эффективного использования ресурсов диагностики для минимизации ущерба от данной патологии

**изложена** концепция приоритета ранней диагностики ХБП у пациентов с СД на доклинической стадии патологии, изучены генетические маркеры, ассоциированные с ХБП при СД 1 и 2 типа, и панель протеомных биомаркеров оценки гломерулярного и тубулоинтерстициального поражения почек на нормоальбуминурической стадии ХБП

**обоснованы** положения выбора терапевтических стратегий для обеспечения нефропротекции - включения препаратов инкретинового ряда в комплекс сахароснижающей терапии с целью превентивной нефропротекции на нормоальбуминурической стадии ХБП; выработаны рекомендации по выбору второго сахароснижающего препарата в дополнение к стартовой терапии метформином для снижения риска ХБП в условиях реальной клинической практики.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики** подтверждается тем, что на основании положений, разработанных применительно к проблематике диссертации:

**создана** и внедрена в работу клинических отделений и кафедр система практических рекомендаций по прогнозированию, раннему выявлению и профилактике развития ХБП у пациентов с сахарным диабетом, направленная на снижение рисков, ассоциированных с данной патологией

**разработана** и успешно внедрена новая методика оценки риска развития ХБП - прикладной интерактивный калькулятор, позволяющий рассчитать индивидуальный % риска развития патологии в течение 5 лет в зависимости от конкретных параметров пациента с СД 1 и 2 типа

**определены** критерии для выделения групп высокого риска развития патологии при обоих типах СД, в том числе с использованием генетических маркеров и панели протеомных биомаркеров гломерулярного и

тубулоинтерстициального повреждения почек на нормоальбуминурической стадии ХБП, что позволяет персонифицировать алгоритм ранней диагностики патологии, а также дальнейшего мониторинга этих пациентов с учетом индивидуальных рисков.

**Разработаны** и внедрены практические рекомендации по оптимизации комплекса терапевтических мероприятий, направленных на нефропротекцию у пациентов с СД, включающие использование препаратов инкретинового ряда на доклинической (нормоальбуминурической) стадии ХБП и приоритетную стратегию выбора второго сахароснижающего препарата в дополнение к стартовой терапии метформином

На основании результатов работы **представлены предложения**, направленные на дальнейшее совершенствование диагностических и терапевтических стратегий у пациентов с СД и ХБП и предложены наиболее важные направления развития специализированной помощи в этой области, что обуславливает практическую значимость диссертационного исследования.

Диссертационная работа Викуловой О.К. значительно расширяет современные представления о хронической болезни почек с позиций эпидемиологических, клинических, фенотипических характеристик, предикторов развития, генетических и протеомных маркеров и может позиционироваться в качестве основы для совершенствования алгоритмов прогнозирования, ранней диагностики, профилактики и персонализированного мониторинга ХБП у пациентов с СД и дальнейших научных исследований в этой области.

**Оценка достоверности результатов исследования** выявила, что обоснованность полученных выводов и практических рекомендаций подтверждается методологически правильно спланированным дизайном исследования, большим числом наблюдений и клинических групп, включенных в работу, проведением современных лабораторных исследований, а также использованием современных методов статистической

## обработки медицинских данных

**Личный вклад соискателя** состоит в его непосредственном участии как в планировании, так и в выполнении исследования на всех этапах, включая анализ литературы по теме диссертации, разработку дизайна исследования, сбор и оценку клинического материала, выполнение диагностических и клинических процедур. Личное участие соискателя заключается в формировании выборки пациентов для каждого из блоков исследования (включившей суммарно более 25 млн. записей карт регистра и более тысячи пациентов в одномоментной и проспективной частях клинических данных). Автором лично выполнены анализ базы данных, статистическая обработка, систематизация, анализ и интерпретация результатов исследования, изложение результатов в виде публикаций, научных докладов, текста диссертации, выводов и практических рекомендаций. Соискателем осуществлялись апробация результатов исследования, подготовка и презентация докладов по результатам исследования на научных конференциях. Подготовка основных публикаций по проведенному диссертационному исследованию, в том числе написанных в соавторстве, представляет результат преимущественно личного вклада диссертанта.

В диссертации Викуловой Ольги Константиновны на тему: «Хроническая болезнь почек у пациентов с сахарным диабетом: эпидемиологические и клинические аспекты, применение геномных и протеомных маркеров в доклинической диагностике и лечении» соблюдены критерии, установленные пунктом 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» с изменениями, утвержденными постановлением Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней». Диссертация является законченной научно-квалификационной работой, посвященной решению актуальной научной проблемы – хронической болезни почек у пациентов с

сахарным диабетом с позиций эпидемиологических, клинико-фенотипических характеристик, молекулярно-генетических и протеомных маркеров, персонализации диагностики, прогнозирования рисков, мониторинга и приоритетных терапевтических стратегий, имеющей существенное значение для развития эндокринологии. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 27 января 2022 года диссертационный совет принял решение присудить Викуловой Ольге Константиновне ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 26 человек, из них 26 доктора наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 32 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 26, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Зам. председателя  
диссертационного совета,  
академик РАН

Петеркова Валентина Александровна

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

Мазурина Наталья Валентиновна

«27» января 2022 г.