

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Суплотовой Людмилы Александровны на диссертацию Лазарева Михаила Михайловича «Липогипертрофии в местах инъекций инсулина у больных сахарным диабетом: диагностика и роль в контроле гликемии», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – Эндокринология

Диссертационная работа Лазарева Михаила Михайловича, посвящённая диагностике липогипертрофии в местах инъекций инсулина у больных сахарным диабетом и изучению роли этого осложнения в достижении целевых значений гликемического контроля, соответствует научным направлениям и паспорту специальности 14.01.02 – Эндокринология (медицинские науки). Оценка представленного диссертационного исследования с позиций актуальности избранной темы, степени обоснованности полученных научных результатов, их достоверности и научной новизны, а также соответствия диссертации критериям, установленным Положением о порядке присуждения учёных степеней, даёт основание для следующего в целом положительного заключения, и ряда замечаний как основы дискуссии при защите диссертации.

Актуальность темы диссертации

Тема исследования является, безусловно, актуальной, учитывая широкую распространенность в популяции сахарного диабета, требующего лечения инсулином, а также многочисленные барьеры в достижении оптимального качества контроля этого заболевания. Одним из таких барьеров является липогипертрофия – самое частое местное осложнение инсулинотерапии. Несмотря на то, что с момента описания данного осложнения прошло уже почти 100 лет, многие аспекты его патогенеза, морфологии и клинического течения до сих пор не ясны.

Общепризнанным фактором риска формирования липогипертрофии в местах введения инсулина является нарушение техники инъекций. Однако существует много других факторов (вид инсулина, режим инсулинотерапии, доза инсулина и проч.), роль которых в формировании липогипертрофии не столь однозначна. Требуется изучение влияния инсулиновой липогипертрофии на качество контроля гликемии с помощью современных технологий, таких как непрерывный мониторинг уровня глюкозы и анализ variability гликемии.

До настоящего времени отсутствуют консенсусы по диагностике липогипертрофии, индуцированной инсулином, нет понятия о «золотом стандарте» в его диагностике. Особой проблемой является гиподиагностика

данного осложнения в реальной клинической практике. Выявление липогипертрофии осуществляется обычно при визуальном осмотре и пальпации, что сопряжено со значительной долей субъективизма в диагностике. В связи с этим, требуется разработка новых высокоинформативных методов диагностики осложнения, более чувствительных и точных в сравнении с пальпацией.

Перечисленным выше вопросам посвящено диссертационное исследование М.М. Лазарева, которое, безусловно, можно считать своевременным и актуальным.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Работа представляет собой одномоментное (поперечное) исследование, выполнена на достаточной выборке пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов, получающих инъекционные препараты инсулина (124 человека). В работе четко сформулированы критерии включения/исключения в исследование, представлен дизайн, методы оценки исследуемых показателей.

Работа выполнена с применением самых современных методов обследования и научного поиска. Обследование больных проводилось в условиях эндокринологического отделения научно-исследовательской клиники (НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН). Всем пациентам проведен полный комплекс клинического обследования, соответствующий современным стандартам. Оценка гликемического контроля, помимо общепринятых методов, включала непрерывный мониторинг уровня глюкозы с математическим анализом параметров вариабельности гликемии (у части больных). Были применены специальные методы исследования липогипертрофии, такие как ультразвуковое исследование (УЗИ) в В-режиме и в режиме компрессионной соноэластографии, 3D-доплеровское исследование кровотока. У части пациентов выполнено морфологическое исследование участков липогипертрофии с помощью световой и электронной микроскопии. Изучен уровень антител к инсулину с помощью иммуноферментного анализа.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов диссертационной работы базируется на достаточном количестве обследованных лиц, предварительно рассчитанном с помощью статистических методов, обоснованном применении принципов планирования исследования, методов исследования и анализа полученных данных.

Выбор статистических методов соответствует стоявшим перед исследователем задачам. В исследовании применялись методы

непараметрической статистики, ранговый корреляционный анализ. Особо следует подчеркнуть применение многофакторных методов анализа, таких как пошаговый регрессионный анализ, логистический анализ, дискриминантный анализ. «Отрезные точки» факторов риска липогипертрофии установлены с помощью ROC-анализа, для них рассчитаны значения чувствительности, специфичности, площади под кривой, 95%-ный доверительный интервал.

Сформулированные автором выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам исследования и полностью отражают полученные результаты.

Обоснованность полученных результатов подтверждается уровнем и объемом публикаций. Материалы диссертации изложены в 12 печатных работах, включая 4 работы в научных журналах, индексируемых в Web of Science и Scopus. Основные результаты работы представлены и обсуждены на крупнейших международных научных мероприятиях, включая конгресс Европейской Ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD), а также на национальных конгрессах и конференциях.

Научная новизна полученных результатов и научных положений, выносимых на защиту

Научная новизна исследования не вызывает сомнений. Автором впервые дана комплексная ультразвуковая характеристика липогипертрофии в местах введения инсулина, на основе данных, полученных при мультипараметрическом исследовании с использованием В-режима, режимов компрессионной эластографии и трехмерного статического энергетического доплеровского картирования. Использование данных технологий позволило инструментально верифицировать наличие указанных осложнений в подкожной жировой клетчатке, оценить их упруго-эластические свойства и параметры кровоснабжения. Проведен качественный анализ жесткости участков липогипертрофии и сопоставление полученных данных с наиболее применяемыми скоринговыми системами. Сопоставлены данные индексов объемного кровотока в участках липогипертрофии, выявлено их резкое снижение (до десятикратного) в сравнении с показателями неизменной подкожной клетчатки.

Автором впервые проведено серийное морфологическое исследование участков липогипертрофии в местах инъекций инсулина. Установлено, что гипертрофия и гетерогенность размеров адипоцитов в участках липогипертрофии в ряде случаев сочетается с воспалительной инфильтрацией и фиброзом подкожной жировой клетчатки. Данные находки заслуживают, на мой взгляд, особого внимания и дальнейшего изучения.

В работе на новом методическом уровне, с использованием непрерывного мониторинга глюкозы, анализа времени в гликемических диапазонах, индексов вариабельности гликемии, определено влияние инсулин-индуцированной липогипертрофии на суточную динамику уровня глюкозы. Показаны связи липогипертрофии с более высокой дозой инсулина короткого/ультракороткого действия, параметрами вариабельности гликемии (стандартным отклонением, средней амплитудой колебаний гликемии, индексом лабильности, индексом риска гипогликемии) и временем в диапазоне гипогликемии в дневные часы. Установлены отрицательные связи индексов кровоснабжения липогипертрофии со временем в целевом диапазоне и суточными параметрами вариабельности гликемии. Показано, что снижение кровоснабжения в участках липогипертрофии наиболее выражено у больных на базис-болюсной инсулинотерапии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Работа расширяет представления о факторах риска индуцированной инсулином липогипертрофии, ее связи с качеством контроля гликемии, описывает морфологические и ультразвуковые паттерны данного осложнения. Полученные в исследовании результаты дополняют научные знания о влиянии на формирование липогипертрофии длительности и режима инсулинотерапии, вида и дозировок инсулина, техники инъекций. Установлена гетерогенность липогипертрофии по морфологическим и ультразвуковым признакам. Определено влияние липогипертрофии на качество гликемического контроля и вариабельность гликемии у пациентов с сахарным диабетом.

Практическая значимость работы определяется оптимизацией подходов к диагностике и профилактике липогипертрофии, индуцированной инсулином. Установлены факторы риска осложнения с учетом особенностей течения сахарного диабета, инсулинотерапии, техники инъекций. Разработана методика мультипараметрического УЗИ подкожной жировой клетчатки мест инъекций инсулина, включающая исследование в В-режиме, режиме компрессионной эластографии, а также трехмерное доплеровское картирование. Показана большая диагностическая чувствительность мультипараметрического УЗИ в сравнении с визуальным осмотром и методической пальпацией. Очевидное практическое значение имеет предложенный автором алгоритм диагностики липогипертрофии, включающий УЗИ мест инъекций инсулина.

Оценка содержания и завершенности диссертации

Диссертация имеет общепринятую структуру и содержит все необходимые разделы (введение, обзор литературы, дизайн исследования,

клиническая характеристика обследованных больных, методы исследования, три главы собственных исследований, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации и список литературы). Работа изложена на 182 страницах машинописного текста.

Работа структурно достаточно строго выдержана, написана хорошим языком, легко и с интересом читается. Диссертация иллюстрирована 28 таблицами и 37 рисунками. Рисунки и табличный материал удачно дополняют текст диссертации. Имеются ссылки на современные и наиболее значимые исследования, важнейшие международные стандарты и рекомендации. Список литературы содержит 187 источников, 38 отечественных и 149 зарубежных.

Введение содержит обоснование актуальности проблемы, формулировку цели и задач исследования, описание основных аспектов научной новизны, теоретической и практической значимости, обоснование методологии, методов исследования и степени достоверности, формулировку основных положений, выносимых на защиту.

В главе 1 представлены современные литературные данные по рассматриваемой проблеме. Описан полиморфизм инсулин-индуцированной липодистрофии, ее изменение с течением времени в ответ на изменение качества применяемых препаратов инсулина. Представлены подробные данные о распространенности осложнения в различных странах. Автор подробно анализирует имеющиеся в современной литературе данные о клиническом значении липогипертрофии. Приведены современные сведения о вероятных факторах риска развития данного осложнения. Несомненный интерес представляют данные об экономическом значении осложнения. Проведен подробный анализ современных технологий УЗИ, которые могут применяться в диагностике липогипертрофии.

Глава 2 содержит подробное описание используемых в диссертации материалов и методов клинического и морфологического разделов исследования.

Глава 3 состоит из 3-х подразделов и посвящена описанию клинической и морфологической характеристики зон липогипертрофии в местах инъекций инсулина, характеристике зон липогипертрофии в В-режиме, режимах компрессионной эластографии, трехмерного статического энергетического доплеровского картирования. В данной главе проведен тщательный статистический анализ полученных данных, дана оценка взаимосвязей ультразвуковых характеристик липогипертрофии с особенностями течения заболевания, качеством гликемического контроля и параметрами variability гликемии, сформулированы промежуточные

выводы и заключения. Данные, полученные в исследовании, подвергнуты корректной статистической обработке. Проведённый анализ полученных данных убедителен и демонстративен.

Обсуждение результатов представляет теоретический и практический интерес. Следует подчеркнуть глубину анализа полученных данных, их тщательное сопоставление с данными литературы, корректность в интерпретации результатов. Диссертационная работа завершается выводами и практическими рекомендациями, логично вытекающими из основных материалов диссертации.

Личный вклад автора в проведение диссертационного исследования представляется достаточным.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации адекватно отражает основное содержание работы. По содержанию диссертации нет замечаний принципиального характера.

В порядке дискуссии, хотелось бы задать диссертанту следующие вопросы:

- 1) Как Вы можете объяснить, при наличии ассоциации липогипертрофии в местах инъекций инсулина с более высокой суточной дозой инсулина короткого/ультракороткого действия, отсутствие связи с дозой базального инсулина у больных сахарным диабетом?
- 2) Можно ли предположить, что лимфоцитарная инфильтрация и фиброз подкожной жировой клетчатки в местах инъекций инсулина у пациентов сахарным диабетом, являются звеньями единого патоморфологического процесса?
- 3) Какой механизм, по Вашему мнению, объясняет наличие связей суммарного объема липогипертрофии индуцированной инсулином с параметрами ВГ, рассчитанными по данным НМГ (положительная корреляция со среднесуточными индексами MAGE, LI, LBGI, а также с показателями SD, MAGE, LI и LBGI в дневные часы)?
- 4) При какой наименьшей длительности инсулинотерапии Вы наблюдали формирование липогипертрофии?
- 5) С какой периодичностью Вы бы рекомендовали проводить ультразвуковое исследование мест инъекций инсулина у пациентов с липогипертрофией для оценки динамики ситуации?

Высказанные замечания и вопросы не умаляют достоинств диссертационного исследования и не влияют на общую положительную оценку работы.

Заключение

Диссертация М.М. Лазарева «Липогипертрофии в местах инъекций инсулина у больных сахарным диабетом: диагностика и роль в контроле гликемии», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора РАН В.В. Климонтова, при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора А.Ю. Летягина, является завершённой научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи оптимизации методов диагностики липогипертрофии, индуцированной инсулином, у больных сахарным диабетом, и определения её значимости в контроле гликемии, что имеет важное теоретическое и практическое значение для эндокринологии. По актуальности темы, объёму проведенных исследований, научной новизне, степени обоснованности сформулированных в диссертации научных положений, выводов и рекомендаций, теоретической и практической ценности работа М.М. Лазарева соответствует требованиям п. 9 постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 «О порядке присуждения учёных степеней» (в ред. от 28.08.2017 г. №1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор, доктор медицинских наук (14.01.02 – Эндокринология)

Суплотова Людмила Александровна

Подпись доктора медицинских наук, профессора Л.А. Супловой
заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России

К.м.н., доцент

Дата: «11» октября 2021 г.

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Адрес: 625023, Российская Федерация, Тюменская область, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54 Тел.: (3452) 20-21-97E-mail: tgmu@tyumsmu.ru Web: <https://www.tyumsmu.ru/>