

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**доктора медицинских наук, профессора Валеевой Фариды Вадутовны
на диссертационную работу 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 (Медицинские науки)**

Актуальность темы диссертационной работы

Сахарный диабет (СД) является одной из наиболее серьезных проблем для систем здравоохранения большинства стран мира, включая Россию. Темпы роста распространенности СД привели к его признанию экспертами ВОЗ пандемией XXI века. Качество и продолжительность жизни больных СД в значительной степени определяется эффективностью контроля гликемии. Последняя, в свою очередь, во многом зависит от выбора сахароснижающих препаратов. Инсулинотерапия остается одним из основных методов лечения СД. Последние десятилетия ознаменовались замечательными достижениями в области технологий производства инсулина и способов его доставки в организм, включая создание аналогов инсулина человека и помповую инсулинотерапию. Однако многие больные СД, получающие инсулин, по-прежнему не достигают целевых значений уровня глюкозы. По результатам Международного Исследования Практики Управления Диабетом (IDMPS), средний уровень гликированного гемоглобина у больных СД 2 типа на разных режимах инсулинотерапии составляет 8,4%-8,8%.

Одной из причин недостаточной эффективности инсулинотерапии является формирование липодистрофий в местах инъекций. По мере перехода на генно-инженерные препараты инсулина человека и синтетические аналоги инсулина практически перестала встречаться атрофическая форма липодистрофий, вызываемая иммунными реакциями на инсулин и сопутствующие компоненты препаратов. При этом распространенность гипертрофической формы липодистрофии, связанной с анаболическим и митогенным эффектом инсулина, осталась высокой. К сожалению, в последние годы данное осложнение инсулинотерапии не привлекало должного внимания исследователей. В реальной клинической практике липогипертрофия часто остается не диагностированной. Между тем, имеются данные, что наличие липогипертрофии в местах инъекций является одной из основных причин нестабильной гликемии и эпизодов гипогликемии, возникающих без очевидных причин, у больных на инсулинотерапии.

В связи с этим, разработка методов ранней диагностики и мониторинга липогипертрофии, выявление ее факторов риска и роли в контроле гликемии является одной из важных задач современной эндокринологии. Именно этим

вопросам посвящена диссертационная работа М.М. Лазарева, что определяет ее несомненную актуальность.

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

Работа выполнена на достаточном клиническом материале: обследовано 124 пациента с СД 1 и 2 типа, получающих инсулинотерапию. Размер выборки рассчитан статистически с учетом обобщенных данных о распространенности липогипертрофий среди больных сахарным диабетом. Четко сформулированы критерии включения и невключения в исследование. Пациенты обследованы в специализированном отделении научно-исследовательской клиники в соответствии с современными стандартами оказания специализированной помощи больным СД.

Методы исследования современны и соответствуют поставленным задачам. В работе проведена детальная оценка динамики уровня глюкозы, анализ вариабельности гликемии по данным дискретных измерений и непрерывного мониторинга, анкетирование для оценки техники инъекций инсулина, ультразвуковое исследование (УЗИ) подкожно-жировой клетчатки в местах инъекций в В-режиме, режиме компрессионной эластографии и режиме трехмерного статического энергетического доплеровского картирования. У ряда пациентов выполнено морфологическое исследование подкожной жировой клетчатки в зонах липогипертрофии с помощью световой и электронной микроскопии. Исследован уровень антител к инсулину иммуноферментным методом. Все исследования выполнены с использованием сертифицированного оборудования и расходных материалов известных фирм-производителей.

Автором методически правильно использован широкий спектр методов статистического анализа, включая ранговый корреляционный анализ, многофакторный регрессионный анализ, многофакторный логистический анализ, дискриминантный анализ, анализ ROC-кривых, что позволило получить убедительные научные результаты.

Сформулированные автором положения, выводы и рекомендации логично вытекают из результатов диссертационного исследования.

Научная новизна исследования

В работе получены новые данные о факторах риска, структурных и ультразвуковых характеристиках липогипертрофии в местах инъекций инсулина у больных СД 1 и 2 типа, на новом методическом уровне, с применением непрерывного мониторинга глюкозы и анализа вариабельности гликемии, изучено влияние данного осложнения на качество гликемического контроля. Доказана роль длительности лечения инсулином, базис-болюсного режима инсулинотерапии как факторов риска развития липогипертрофии в местах инъекций. Показана ассоциация липогипертрофии с суточной дозой инсулина короткого/ультракороткого действия. Установлены взаимосвязи

между суммарным объемом участков липогипертрофии, параметрами их кровоснабжения и временем в гликемических диапазонах, параметрами variability гликемии у больных СД.

Впервые проведено серийное морфологическое исследование липогипертрофии в местах инъекций инсулина. Выявлено, что наиболее типичными морфологическими признаками липогипертрофии являются гипертрофия и гетерогенность размера адипоцитов, у части пациентов эти признаки сочетаются с воспалением и фиброзом подкожной жировой клетчатки.

Впервые определены возможности мультипараметрического УЗИ мест инъекций инсулина в В-режиме, режимах компрессионной эластографии и трехмерного статического энергетического доплеровского картирования, в диагностике липогипертрофии. Показано, что применение мультипараметрического УЗИ позволяет в большем проценте случаев по сравнению с пальпацией верифицировать наличие участков липогипертрофии в местах инъекций, а также оценить их упруго-эластические свойства и параметры кровоснабжения. На основе различий при исследовании в В-режиме выделено 4 варианта ультразвуковой картины липогипертрофии, что послужило основой для создания пошагового алгоритма ультразвукового исследования мест введения инсулина. Обнаружено резкое снижение индексов объемного кровотока в участках липогипертрофии при сравнении с окружающей подкожной жировой клетчаткой. Выявлены обратные корреляции между параметрами кровообращения, временем в целевом диапазоне и суточными параметрами variability гликемии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Диссертационная работа Лазарева М.М. сочетает фундаментальные и прикладные аспекты.

Теоретические результаты исследования важны для понимания механизмов формирования липогипертрофии, индуцированной инсулином у больных СД, и ее роли в управлении заболеванием. Работа расширяет представления о механизмах формирования липогипертрофии с учетом роли воспаления и фиброза. Полученные результаты морфологического и ультразвукового исследования позволили автору разработать новую научную концепцию о гетерогенности индуцированной инсулином липогипертрофии, наметить подход к паттернизации (выделению подтипов) данного осложнения. Обосновано научное положение о влиянии липогипертрофии в местах инъекций инсулина на время в гликемических диапазонах и суточные параметры variability гликемии.

Практическая значимость работы состоит в усовершенствовании подходов к диагностике и профилактике липогипертрофии, индуцированной инсулином. В очередной раз показана высокая распространенность липогипертрофии в местах инъекций инсулина у пациентов с СД.

Идентифицированы и ранжированы факторы риска формирования зон липогипертрофии в местах введения инсулина на фоне современной инсулинотерапии. Показано, что при нарушении техники введения инсулина липогипертрофии могут формироваться даже при небольшой (от трех месяцев) длительности инсулинотерапии, включая больных на постоянной подкожной инфузии инсулина. Подтверждено, что УЗИ обладает большей чувствительностью в диагностике липогипертрофии в сравнении с визуальным осмотром и методической пальпацией. На основании проведенных автором исследований определены показания к УЗИ мест инъекций инсулина у больных СД. Разработан алгоритм поэтапного мультипараметрического УЗИ участков липогипертрофии с количественной оценкой параметров. Данный алгоритм целесообразно использовать для скрининга и мониторинга мест инъекций инсулина в клинической практике.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом, замечания по содержанию диссертации

Диссертация построена по классическому типу, содержит введение, обзор литературы, материалов и методов исследования, описание собственных результатов, обсуждение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Материал диссертации изложен на 182 страницах, список литературы включает 187 источников (38 отечественных и 149 иностранных). Текст диссертации компактен и хорошо структурирован. Количественные данные представлены в 28 таблицах и 37 рисунках, содержат результаты статистического анализа, при необходимости снабжены примечаниями, что не оставляет вопросов к ним.

Цель исследования четко сформулирована. Цели соответствуют четыре поставленные задачи.

Обзор литературы содержит критический анализ отечественных и зарубежных публикаций, отражает современное состояние проблемы, написан хорошим литературным языком. Знакомство с обзором литературы логично подводит к обоснованию цели и задач предпринятого исследования. Изложение автором материала свидетельствует о глубоких знаниях изученной проблемы.

В главе 2 описаны материалы и методы, подробно изложена клиническая характеристика пациентов, дизайн и методы исследования, методы статистического анализа.

В главе 3.1. приведена клиническая и морфологическая характеристика зон липогипертрофии в местах инъекций инсулина. Проведен подробный анализ техники введения инсулина, приведены данные о наиболее частых нарушениях техники инъекций. Выделены факторы риска формирования липогипертрофии, для каждого фактора представлены значения «отрезных точек», чувствительности и специфичности. Также представлена и морфологическая характеристика липогипертрофии, сопровождаемая микрофотографиями, полученными при светооптическом и

электронно-микроскопическом исследовании. Несомненный интерес представляют данные автора о возможности формирования фиброза в зонах липогипертрофии у части больных СД. Эти находки ставят вопрос об обратимости изменений подкожно-жировой клетчатки при смене мест инъекций и возможности использования этих зон для введения инсулина в дальнейшем.

В главе 3.2. представлена характеристика участков липогипертрофии, полученная при комплексном УЗИ подкожной жировой клетчатки в местах введения инсулина. Материал главы хорошо иллюстрирован данными УЗИ в В-режиме, в режимах компрессионной эластографии и трехмерного статического энергетического доплеровского картирования. Результаты УЗИ даются в сопоставлении с клиническими данными.

В главе 3.3. представлены результаты анализа взаимосвязей ультразвуковых характеристик липогипертрофии с особенностями течения СД и качеством контроля гликемии. Несомненно интересны данные об ассоциации роста объема и снижения васкуляризации участков липогипертрофии с ухудшением качества контроля гликемии, увеличением степени вариабельности уровня глюкозы, возрастанием риска гипогликемии.

В заключительной главе полученные результаты анализируются и сопоставляются с данными литературы.

Выводы логично вытекают из представленных в диссертации данных и соответствуют поставленным в работе задачам. Практические рекомендации могут быть использованы для применения в повседневной врачебной практике.

Автореферат адекватно отражает основное содержание диссертации.

Все основные положения диссертации отражены в опубликованных работах (включая 3 статьи в журналах, индексируемых в Web of Science и/или Scopus) и обсуждены на представительных научных формах (конгресс Европейской Ассоциации по изучению сахарного диабета, национальные конгрессы эндокринологов и др.).

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертационной работы нет.

При знакомстве с работой возникли следующие вопросы к диссертанту.

1. По Вашим данным, у части больных СД развивается фиброз подкожной клетчатки в зонах липодистрофии. Как это соответствует представлениям об обратимости липодистрофий при смене мест инъекций?

2. Ваше исследование включало больных СД 1 и 2 типа. Имеются ли отличия в развитии липогипертрофии в местах инъекций при этих типах диабета?

3. Вами выявлены взаимосвязи суммарного объема липогипертрофии с параметрами вариабельности гликемии преимущественно в дневные, но не в ночные часы. Чем можно это объяснить?

4. Возможно ли создание на основе проводимого УЗИ исследования своеобразной «карты» мест липогипертрофии, в которые не рекомендуется дальнейшее введение инсулина ввиду необратимого фиброза?

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением ВАК РФ о порядке присуждения ученых степеней

Диссертация М.М. Лазарева «Липогипертрофии в местах инъекций инсулина у больных сахарным диабетом: диагностика и роль в контроле гликемии», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – Эндокринология, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи по разработке методов ранней диагностики, скрининга, мониторинга и профилактики липогипертрофии в местах инъекций инсулина у больных СД, что имеет существенное значение для эндокринологии. Работа соответствует требованиям п. 9 постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» (в редакции от 28.08.2017 г. №1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – Эндокринология.

Официальный оппонент:

Заведующая кафедрой эндокринологии
ФГБОУ ВО "Казанский государственный
медицинский университет" Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО "Казанский ГМУ" Минздрава России),
доктор медицинских наук (14.01.02 – Эндокринология),
профессор

Фарида Вадутовна Валеева

Подпись доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой
эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России Ф.В.
Валеевой
заверяю:

Ученый секретарь ученого совета
Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Казанский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
д.м.н., профессор

Ильшат Ганиевич Мустафин
М.П.



Дата: « 11 » октября 2021 г.

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО "Казанский ГМУ" Минздрава России)

Адрес: 420012, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Тел.: 8 (843) 236-06-52

E-mail: rector@kazingmu.ru

Web: [https:// www.kazingmu.ru/](https://www.kazingmu.ru/)