

УТВЕРЖДАЮ

Директор ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

Член-корреспондент РАН, профессор

Н.Г. Мокрышева

13 сентября 2021 г.



ОТЗЫВ

ведущего учреждения о научно-практической ценности диссертации

Лазарева Михаила Михайловича

на тему «Липогипертрофии в местах инъекций инсулина у больных

сахарным диабетом: диагностика и роль в контроле гликемии»

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.02 – эндокринология

Актуальность темы выполненной работы

Сахарный диабет является наиболее распространенным социально значимым заболеванием эндокринной системы, существенно влияющим на структуру заболеваемости и смертности населения как в Российской Федерации, так и в мире. Инсулин – жизненно необходимый препарат для больных сахарным диабетом 1 типа и для части больных сахарным диабетом 2 типа. В свою очередь, формирование липогипертрофии в местах инъекций инсулина – наиболее частое местное осложнение инсулинотерапии. Несмотря на постоянное совершенствование препаратов инсулина и внедрение методов терапевтического обучения, распространенность индуцируемой инсулином липогипертрофии среди больных сахарным диабетом остается крайне высокой. Формирование липогипертрофии нарушает абсорбцию препаратов инсулина из мест введения, что может приводить к возрастанию риска гипогликемии и гипергликемии, повышению доз инсулина и увеличению затрат на лечение сахарного диабета.

В связи с этим, не вызывает сомнений актуальность диссертационного исследования М.М. Лазарева, целью которого стало оптимизация подходов к диагностике липогипертрофии в местах инъекций инсулина у больных сахарным диабетом и определение влияния данного осложнения на качество гликемического контроля.

Связь диссертационной работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационное исследование проведено в соответствии с формулой специальности 14.01.02 – «Эндокринология», изучающей этиологию и патогенез сахарного диабета, диагностику, лечение и профилактику этого заболевания. Область исследования соответствует п. 4 «Этиология и патогенез эндокринных заболеваний, клинические проявления, методы диагностики заболеваний эндокринной системы с использованием клинических, лабораторных, инструментальных и других методов исследования, дифференциальная диагностика различных форм нарушения гормональной регуляции».

Диссертация выполнена в соответствии с государственным заданием по фундаментальным и поисковым научным исследованиям Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН).

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

Достоверность результатов исследования определяется соответствием дизайна поставленной цели и задачам исследования, применением современных методов исследования и адекватных методов статического анализа результатов.

Полученные данные основаны на достаточной выборке пациентов, их качественном клиническом обследовании. В работе использованы

современные методы исследования: непрерывное мониторирование уровня глюкозы с анализом времени в гликемических диапазонах и расчетом индексов вариабельности гликемии; ультразвуковое исследование подкожной жировой клетчатки в местах инъекций в В-режиме, режиме компрессионной эластографии и режиме энергетического доплеровского картирования; световая и электронная микроскопия образцов подкожной жировой клетчатки из участков липогипертрофии. Методы исследования полностью соответствуют поставленной цели и задачам.

В работе использованы современные методы статистической обработки результатов, обеспечивающие высокую степень обоснованности выводов. Помимо стандартных методов статистического анализа (описательная статистика, ANOVA, корреляционный анализ по Спирмену), применены методы многофакторного моделирования (пошаговый регрессионный анализ, логистический анализ, дискриминантный анализ), анализ ROC-кривых. Для каждого фактора риска липогипертрофии определены «отрезные точки», рассчитаны значения чувствительности, специфичности, площади под кривой, 95% доверительный интервал. Выбор статистических критериев соответствует типам анализируемых данных и характеру распределения.

Выводы и рекомендации основаны на «твердых» статистических данных, хорошо обоснованы.

Научная новизна исследования и полученных результатов

В работе получены новые научные данные о факторах риска, патоморфологии, ультразвуковых паттернах липогипертрофии в местах инъекций инсулина у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа, на новом методическом уровне, с применением непрерывного мониторирования глюкозы, изучено влияние данного осложнения на качество контроля гликемии.

Показано, что риск формирования липогипертрофии повышают не только отсутствие чередования мест инъекций инсулина, но и большая длительность инсулинотерапии, базис-болюсный режим введения инсулина. Впервые показано, что формирование липогипертрофии в местах введения

инсулина у части больных сопровождается фиброзом подкожной жировой клетчатки, что противоречит представлениям об обратимости данного осложнения при смене мест инъекций. Впервые разработан подход к диагностике липогипертрофии с помощью мультипараметрического ультразвукового исследования в В-режиме, режимах компрессионной эластографии и трехмерного статического энергетического доплеровского картирования, с количественной оценкой показателей. На основе различий в В-режиме выделено 4 ультразвуковых варианта липогипертрофии. Установлены взаимосвязи между суммарным объемом участков липогипертрофии, определенным с помощью ультразвукового исследования, и дозой инсулина короткого/ультракороткого действия, параметрами variability гликемии (стандартным отклонением, средней амплитудой колебаний гликемии, индексом лабильности, индексом риска гипогликемии) и временем в диапазоне гипогликемии. Показаны обратные связи между снижением васкуляризации подкожной жировой клетчатки в зоне липогипертрофии, определяемым с помощью доплеровского картирования, и временем в целевом диапазоне, суточными параметрами variability гликемии, рассчитанными по данным непрерывного мониторинга уровня глюкозы.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Полученные в работе данные расширяют представления о факторах риска, патогенезе и патоморфологии индуцируемой инсулином липогипертрофии, а также о ее роли как барьера в достижении оптимального контроля гликемии у больных сахарным диабетом.

Практическое значение работы заключается в оптимизации подходов к диагностике инсулиновой липогипертрофии. Для практического здравоохранения представлена уточненная структура факторов риска данного осложнения. Определены показания к проведению ультразвукового исследования мест инъекций инсулина. Разработан алгоритм мультипараметрического ультразвукового исследования с учетом вариантов ультразвуковой картины липогипертрофии. Предложены количественные

ультразвуковые индикаторы для оценки выраженности липогипертрофии и ее динамики.

Рекомендации по дальнейшему использованию результатов и выводов, полученных в исследовании

На основании научной и практической значимости выполненного исследования рекомендуется использовать выводы и практические рекомендации в работе эндокринологических отделений и кабинетов, отделений ультразвуковой диагностики, а также в педагогическом процессе при обучении студентов медицинских ВУЗов, ординаторов, аспирантов, последипломном образовании врачей.

Рекомендуется более широкое внедрение результатов исследования в учебный процесс медицинских ВУЗов и в лечебно-профилактическую работу медицинских учреждений. Данные о факторах риска формирования инсулиновой липогипертрофии, ее влиянии на качество гликемического контроля и вариабельность гликемии, возможностях современных методов ультразвукового исследования для верификации и мониторинга данного осложнения целесообразно использовать в практике врачей-эндокринологов, терапевтов, семейных врачей.

Оценка содержания и оформления диссертационной работы и автореферата

Диссертация М.М. Лазарева выполнена в классическом стиле, изложена на 182 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, дизайна исследования, клинической характеристики обследованных больных, методов исследования, трех глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 37 рисунками, содержит 28 таблиц. Список литературы включает 187 источников, 38 отечественных и 149 иностранных.

Работа написана стилистически и терминологически грамотно. Разделы логично взаимосвязаны между собой. Диссертация оформлена в соответствии с требованиями ГОСТа.

Содержание автореферата полностью соответствует положениям диссертации, замечаний по содержанию и оформлению нет.

Личный вклад автора

Автор участвовал в разработке концепции и дизайна исследования, самостоятельно провел набор материала, его обработку и анализ. Вклад автора в проведение исследования представляется достаточным.

Печатные работы

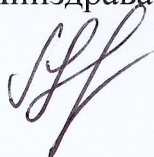
По теме диссертации опубликовано 12 работ, включая 3 статьи в журналах, индексируемых в Scopus, 3 публикации в журналах, индексируемых в WebofScience (2 статьи, 1 тезисы). Все основные положения диссертации нашли отражение в опубликованных работах.

Заключение

Диссертация Лазарева Михаила Михайловича на тему «Липогипертрофии в местах инъекций инсулина у больных сахарным диабетом: диагностика и роль в контроле гликемии» является самостоятельно выполненной, завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи оптимизации диагностики и профилактики липогипертрофии в местах инъекций инсулина у больных сахарным диабетом, что имеет существенное значение для развития эндокринологии и соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в ред. №1024 от 28.08.2017 г.), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – эндокринология.

Настоящий отзыв подготовлен д.м.н., заведующим отделом прогнозирования и инноваций диабета Института диабета, профессором кафедры диабетологии и диетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России) А.Ю. Майоровым. Основные положения диссертации, автореферат и отзыв на диссертацию обсуждены на Ученом совете ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (г. Москва, 117036, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; +7 499 1244300; post@endocrincentr.ru) 13 сентября 2021 г., протокол заседания № 9.

Заведующий отделом прогнозирования и инноваций диабета
Института диабета, профессор кафедры диабетологии и диетологии
Института высшего и дополнительного профессионального образования
ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России,
д.м.н.

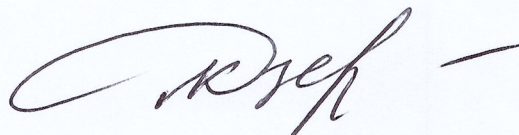


А.Ю. Майоров

Подпись д.м.н., заведующего отделом прогнозирования и инноваций диабета
Института диабета, профессора кафедры диабетологии и диетологии
Института высшего и дополнительного профессионального образования
ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» А.Ю. Майорова

ЗАВЕРЯЮ

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
Минздрава России,
д.м.н.



Л.К. Дзеранова