

ОТЗЫВ
официального оппонента
доктора медицинских наук, профессора Самойловой Юлии
Геннадьевны на диссертацию Овсянниковой Аллы Константиновны
«Клинико-генетические аспекты сахарного диабета типа MODY у лиц
молодого возраста: данные динамического наблюдения»,
представленную на соискание ученой степени доктора медицинских
наук по специальности 14.01.02 – эндокринология

Актуальность избранной темы

Сахарный диабет (СД) – это хроническое неинфекционное заболевание, распространенность которого в мире растёт с каждым годом. В клинической практике очень важно своевременно верифицировать правильный тип сахарного диабета у пациентов молодого возраста, так как именно в этой возрастной группе может определяться сахарный диабет 1 типа (СД 1), сахарный диабет 2 типа (СД 2), LADA и MODY. По оценкам исследователей, от 4 до 13 % случаев развития СД у лиц молодого возраста обусловлены MODY. Диагностика MODY имеет большое значение как для пациентов (отсутствует абсолютная потребность в экзогенном инсулине, нормогликемия в большинстве случаев достигается соблюдением низкоуглеводной диеты или приёмом пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП)), так и для их родственников (высокая вероятность носительства мутаций у родственников, что требует более тщательного сбора семейного анамнеза и определения показателей углеводного обмена). До 80 % случаев MODY своевременно не выявляются или моногенные формы диабета ошибочно диагностируются как СД1 и СД2, поэтому пациенты с некорректно верифицированным типом часто получают неадекватное лечение, особенно инсулинотерапию. Таким образом, идентификация MODY (на данный момент известно 14 подтипов) является актуальным аспектом в эндокринологии.

Всестороннее изучение начала и течения моногенного типа сахарного диабета (MODY), определение его клинических отличий от сахарного диабета 2 типа, подробное описание верифицированных редких типов MODY обуславливают высокую значимость данной работы. Тема изучения развития и течения редких типов сахарного диабета, чему посвящена данная диссертационная работа, несомненно, является актуальной.

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

Научные положения диссертационной работы Овсянниковой А.К., выводы и практические рекомендации обоснованы, так как исследование выполнено на достаточном количестве пациентов согласно рассчитанной мощности выборки. В диссертационной работе изучались клинические и лабораторные характеристики основной группы (лица с MODY) и группы сравнения (сахарный диабет 2 типа), сопоставимых по полу, возрасту и продолжительности гипергликемии. Статистическая обработка полученных данных проведена на высоком уровне. Сформулированные выводы соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

В научно-исследовательской работе использованы современные методы исследования, в том числе, молекулярно-генетическое обследование пробандов и их родственников. Для верификации MODY применено таргетное секвенирование генов с подтверждением выявленных мутаций прямым автоматическим секвенированием по Сэнгеру. Определение биохимических и гормональных показателей проведено на сертифицированном оборудовании в современной лаборатории. Использование различных лабораторных и молекулярно-генетических исследований является свидетельством высокой достоверности результатов.

Новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

При выполнении диссертационной работы впервые в Сибирском Федеральном округе было проведено молекулярно-генетическое исследование всех генов, ассоциированных с MODY, определена частота данного типа СД. После верификации MODY осуществлена коррекция антигипергликемической терапии, некоторые пациенты были переведены с инсулинотерапии на пероральные препараты, после чего определялись целевые уровни показателей углеводного обмена и улучшение качества жизни лиц с сахарным диабетом. Впервые в России описано, что при назначении ингибиторов ДПП-4 при MODY показатели гликемии были сопоставимы со значениями пациентов, принимающих препараты сульфонилмочевины, которые ранее назначались как патогенетическая терапия при данной форме СД. Так же было проведено исследование глюкозы у родственников пробандов с гипергликемией и нормогликемией, что позволило диагностировать у них MODY на доклинической стадии.

В диссертационной работе впервые в России описано трёхлетнее наблюдение за пациентами старше 18 лет с GCK-MODY и HNF1A-MODY, что отражает течение сахарного диабета, и является несомненным достоинством данного исследования. Для GCK-MODY подтверждено не прогрессирующее течение гипергликемии с преобладанием гипергликемии натощак, но непонятно назначение в половине случаев антигипергликемической терапии, так как по данным литературы она не требуется. При HNF1A-MODY автор отмечает также стабильное течение сахарного диабета с высокой частотой дислипидемии.

Впервые в Российской Федерации были подробно проанализированы коморбидные состояния при MODY, определена высокая частота дислипидемии, артериальной гипертензии у лиц молодого возраста с HNF1A-MODY, что обуславливает проведение активного выявления этих заболеваний у данной категории пациентов.

Полнота изложения основных результатов исследования в диссертации и научной печати

Результаты диссертационной работы были представлены устными докладами на международных и всероссийских конференциях. Овсянниковой А.К. опубликовано 28 печатных работ, среди которых 2 монографии, 11 статей в рецензируемых журналах рекомендованных перечнем ВАК РФ, 3 статьи индексированных в WoS и/или Scopus. Опубликованные работы соответствуют теме диссертации и в полной мере отражают её основные результаты.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Овсянниковой А.К. написана в традиционном стиле, состоит из введения, четырёх глав (обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и иллюстративного материала. Диссертация изложена грамотно, последовательно, включает в себя 60 таблиц и 27 рисунков. Структура представленной работы соответствует требованиям к написанию диссертаций на соискание степени доктора наук.

В литературном обзоре полностью отражены современные исследования по моногенным формам сахарного диабета. Цель исследования и задачи сформулированы корректно, отражают заданную тему. Выводы соответствуют поставленным задачам. Полученные результаты Овсянниковой А.К. отражены в 10 разделах, сформулированные на их основе выводы и рекомендации логичны.

Первая глава содержит литературный обзор по генетическим, клиническим и лабораторным характеристикам всех типов MODY, а также их отличия от сахарного диабета 1 и 2 типов. Приведены данные

масштабных зарубежных исследований по изучению распространённости MODY среди лиц молодого возраста, показана высокая частота некорректного выявления данного типа СД. Подробно проанализированы современные исследования по механизмам действия всех классов антигипергликемических препаратов при различных типах MODY.

Вторая глава включает методы и материалы исследования, схему дизайна. В диссертационной работе использовались современные и актуальные методы исследования, в том числе, молекулярно-генетическое обследование, была проведена качественная современная статистическая обработка полученных данных.

В главе «результаты» определены молекулярно-генетические, клинические и лабораторные характеристики MODY, а также фенотипические признаки, позволяющие провести дифференциальную диагностику с сахарным диабетом 2 типа. Автор подробно изучил отягощённый семейный анамнез по нарушениям углеводного обмена у обследуемых пациентов, что оправдано в связи с моногенным характером диабета в основной группе. Были проанализированы сопутствующие патологии при распространённых типах MODY (GCK-MODY и HNF1A-MODY), показана высокая частота аллергического процесса, артериальной гипертонии и дислипидемии. Показатели углеводного обмена в сравниваемых группах не отличались, но были получены значимые различия по показателям липидного профиля. При HNF1A-MODY определены самые высокие уровни гликемии, гликированного гемоглобина и липидов. Также клинические и лабораторные характеристики были изучены у лиц с началом MODY диабета до 18 лет, описаны отличия по данным параметрам с группой заболевших после 18 лет.

В диссертационной работе проведено трёхлетнее наблюдение за пациентами с распространёнными типами MODY, что отражает течение данного типа сахарного диабета. Для GCK-MODY показано стабильное течение заболевания с преобладанием гипергликемии натощак. При HNF1A-

MODY автор отмечает также не прогрессирующее течение сахарного диабета.

В диссертационной работе был использован метод бинарной логистической регрессии для определения значимых предикторов при проведении дифференциальной диагностики MODY и сахарного диабета 2 типа. Этими переменными оказались отягощённый семейный анамнез по нарушениям углеводного обмена и масса тела пациента. На основании этого автором предложена схема проведения дифференциального диагноза типа сахарного диабета у лиц молодого возраста.

Обсуждение полученных результатов написано последовательно и структурировано, использованы данные исследований последних 5 лет.

Выводы и рекомендации соответствуют цели и задачам исследования, сформулированы на основании полученных результатов. В диссертационной работе представлено 9 выводов, которые отражают решение поставленных задач.

Практическая значимость полученных результатов исследования

При выполнении диссертационной работы Овсянниковой А.К. разработана схема диагностики MODY у лиц молодого возраста, которая активно используется врачами-эндокринологами.

После проведения трёхлетнего наблюдения автором определены клинические характеристики (АД, показатели липидного профиля), которые показано определять при HNF1A-MODY у лиц молодого возраста. После проведения пилотного исследования выявлены клинические характеристики гестационного сахарного диабета, в том числе, отягощённая наследственность по нарушениям углеводного обмена, при наличии которых показано исследование гена *GCK*.

Уровень внедрения результатов исследования

Результаты диссертационной работы Овсянниковой А.К. активно используются в Клинике НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН и ГБУЗ НСО «ГКБ №19». Полученные данные применяются в учебном процессе: в программах клинической ординатуры НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, на факультете повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей НГМУ, НГУ.

Полученные результаты диссертационной работы Овсянниковой А.К. доложены на международных, всероссийских и региональных конференциях, а в частности на 32-м Мировом конгрессе по внутреннем болезням (Сеул, 2014); 5-м Мировом конгрессе по сахарному диабету и метаболизму (Лас-Вегас, 2014); 18-м Конгрессе по эндокринологии Южной Азии (Куала-Лумпур, 2015); Конгрессе Здрав 2015 «Технологии опережающие будущее» (Томск, 2015); 13-й Глобальной конференции по управлению сахарным диабетом (Бирмингем, 2016); научно-практической конференции «Современные аспекты терапии и профилактики артериальной гипертонии» (Новосибирск, 2016); Конгрессе Здрав 2016 «Здравоохранение России. Технологии, опережающие будущее» (Томск, 2016); Международном симпозиуме по системной биологии и биомедицине (Новосибирск, 2016); 3-м Международном конгрессе «Новые технологии в акушерстве, гинекологии, перинатологии и репродуктивной медицине» (Новосибирск, 2017); 2-й Российской мультидисциплинарной конференции с международным участием «Сахарный диабет – 2017: от мониторинга к управлению» (Новосибирск, 2017); 12-м Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2017); 85-м Конгрессе по изучению атеросклероза (Прага, 2017); 1-м Конгрессе эндокринологов Сибирского Федерального округа (Новосибирск, 2018); Международном симпозиуме по системной биологии и биомедицине (Новосибирск, 2018); 27-м Европейском конгрессе по сахарному диабету (Рим, 2018); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы современной

эндокринологии: фокус на регионы» (Санкт-Петербург, 2018); Мировом конгрессе по внутренним болезням (Кейп Таун, 2018); Европейском конгрессе по детской эндокринологии (Кейп Таун, 2018); 3-й Российской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Сахарный диабет – 2019: от мониторинга к управлению» (Новосибирск, 2019); Международном симпозиуме по системной биологии и биомедицине (Новосибирск, 2020).

Личное участие автора

Участие Овсянниковой А.К. прослеживается на всех этапах выполнения научно-исследовательской работы: разработка дизайна исследования, формулирование цели и задач, глубокий анализ литературных данных, обследование пациентов и их динамическое наблюдение, научный анализ и статистическая обработка полученных данных. Автором вместе с соавторами опубликованы печатные работы в журналах, рекомендованных перечнем ВАК РФ, и индексированных в Web of Science и Scopus.

Автореферат диссертации Овсянниковой А.К. отражает основное содержание работы.

В процессе изучения работы возникли следующие вопросы:

1. В чем отличия разработанной компьютерной программы «GLINVA», которая используется для оценки показателей вариабельности глюкозы при MODY диабете применяется с помощью преобразования графических результатов непрерывного мониторинга гликемии в индексы вариабельности глюкозы от калькулятора EasyGV. Могут быть ли данные использованной программы сопоставимы. Как рассчитывались референсные значения индексов вариабельности для разработанной программы?
2. Почему применение компьютерной программы «GLINVA» не указано в практических рекомендациях для врачей?

3. Может ли использоваться компьютерная программы «GLINVA» для других видов мониторинга Connect, Libre и другие?
4. Как отличается терапия беременных в зависимости от результатов молекулярно-генетических исследований GCK, указанных в практических рекомендациях, разработанных автором?
5. В чем особенности наблюдения детей (автор представил, что 78%), рожденных от матерей с MODY диабетом имеющих нарушения углеводного обмена?
6. У пациентов с HNF1A-MODY нередким проявлением заболевания является формирование новообразований в печени, в связи с этим возникает вопрос учитывалась ли при сборе анамнеза терапия контрацептивами? Были ли отмечены изменения печени в течение 3-летнего наблюдения?

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы нет. Высказанные замечания и вопросы носят дискуссионный характер и не влияют на общую положительную оценку диссертации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Овсянниковой Аллы Константиновны «Клинико-генетические аспекты сахарного диабета типа MODY у лиц молодого возраста: данные динамического наблюдения», консультанты: академик РАН, д.м.н., профессор Воевода Михаил Иванович, д.м.н. Рымар Оксана Дмитриевна является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной проблемы по изучению частоты, а также характеристик начала и течения моногенной формы сахарного диабета (MODY) у лиц молодого возраста в Сибирском Федеральном округе, имеющей высокое значение для развития эндокринологии.

По своей актуальности, научной новизне, степени достоверности и практической значимости полученных результатов, представленная работа соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09. 2013 г. № 842 (в ред. от 01.10.2018 N 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.02 – эндокринология.

Доктор медицинских наук, профессор кафедры
эндокринологии и диабетологии,
профессор кафедры факультетской терапии
с курсом клинической фармакологии
ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России


Юлия Геннадьевна Самойлова

«21 » 12. 2020г.

Данные об авторе отзыва:

Самойлова Юлия Геннадьевна - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Адрес: 634050, город Томск, Московский тракт д. 2. Телефон: тел./факс: +73822530127, электронный адрес samoilova_y@inbox.ru

