

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**доктора медицинских наук, профессора  
Марковой Татьяны Николаевны  
на диссертацию Семёновой Юлии Федоровны  
«Оптимизация оценки гликемического контроля у больных сахарным  
диабетом 1 типа на основе анализа вариабельности уровня глюкозы»,  
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских  
наук по специальности 3.1.19. Эндокринология**

Диссертационная работа Семёновой Юлии Федоровны «Оптимизация оценки гликемического контроля у больных сахарным диабетом 1 типа на основе анализа вариабельности уровня глюкозы», соответствует научному направлению и паспорту специальности 3.1.19. Эндокринология. 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 нижеследующего положительного заключения, с учетом ряда замечаний, как основы дискуссии при защите диссертации.

### **Оценка актуальности темы исследования**

Сахарный диабет (СД) 1 типа – значимая медицинская и социальная проблема. Несмотря на значительные успехи в фармакотерапии заболевания, появление новых технологий в управлении гликемией, около 65% пациентов с сахарным диабетом 1 типа по данным Федерального Регистра больных сахарным диабетом не достигают индивидуальных целей гликемического контроля, а продолжительность их жизни значительно ниже, чем в общей популяции. В связи с этим, повышение эффективности и безопасности инсулинотерапии остается одной из центральных проблем диабетологии.

В последние годы появились принципиально новые возможности в оценке качества контроля гликемии у больных СД. Развитие методов непрерывного мониторинга глюкозы дало возможности накапливать большие объемы числовых данных, характеризующих суточные и межсуточные колебания уровня глюкозы, что поставило вопрос о поиске и внедрении в клиническую практику новых индикаторов гликемического контроля. Дискуссия о выборе этих индикаторов активно идет в последнее десятилетие. На международном и национальном уровне принято несколько консенсусных решений, касающихся анализа и интерпретации данных непрерывного мониторинга глюкозы. Важнейшей характеристикой качества лечения заболевания стало время в целевом диапазоне, а также время в диапазоне гипергликемии и гипогликемии, однако для оценки



вариабельности гликемии используется преимущественно только коэффициент вариации (CV), который имеет ряд недостатков, в связи с чем остаются открытыми вопросы о поиске других параметров вариабельности уровня глюкозы как терапевтических целей и предикторов осложнений.

Таким образом, не вызывает сомнений актуальность диссертационного исследования Ю.Ф. Семёновой, направленного на оптимизацию подходов к оценке качества гликемического контроля у больных СД 1 типа на основе анализа вариабельности гликемии.

### **Оценка степени обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационное исследование выполнено на большой выборке: 400 больных СД 1 типа и 50 лиц с нормальной толерантностью к глюкозе. В работе четко представлены критерии включения/исключения, дизайн, методы оценки исследуемых показателей. Размеры выборок определены заранее с использованием убедительных статистических критериев. Анализ клинической характеристики пациентов, приведенной в диссертации, убеждает в качественном клиническом обследовании пациентов, соответствующем современным стандартам.

У всех участников исследования проведен непрерывный мониторинг уровня глюкозы, что позволило создать базу данных мониторинга, вероятно, наиболее масштабную в нашей стране. Выборка лиц с нормальной толерантностью к глюкозе, у которых выполнен непрерывный мониторинг, также наибольшая в России. Следует подчеркнуть, однако, что длительность мониторинга глюкозы у большинства обследованных была меньше, чем рекомендовано Международным консенсусом по непрерывному мониторингу глюкозы (2017), что, вероятно, связано с набором пациентов в госпитальных условиях. Такая длительность мониторинга, с одной стороны, является ограничением исследования (что справедливо отмечает автор в дискуссии), с другой стороны, она соответствует условиям реальной клинической практики в нашей стране.

Важной методической особенностью работы, которая отличает ее от других работ в этой области, является комплексное, всестороннее изучение феномена вариабельности гликемии с применением широкой панели параметров. Помимо стандартных метрик, таких как время в диапазонах и коэффициент вариабельности, автор изучил ряд гликемических индикаторов риска, а также параметров, отражающих амплитуду колебаний и скорость изменений уровня глюкозы. Следует подчеркнуть, что все использованные в работе характеристики рассчитаны и проанализированы как для суточных параметров, так и для дневных и ночных часов, что крайне редко встречается в литературе. Применение для анализа данных современных аналитических инструментов, в том числе и собственного программного продукта, позволило автору выполнить углубленный анализ данных мониторинга



глюкозы, с оценкой математических индексов вариабельности, характеристик эпизодов гипогликемии и гипергликемии.

Несомненным достоинством работы является привлечение технологий искусственного интеллекта. С помощью разных алгоритмов машинного обучения созданы модели прогнозирования эпизодов ночной гипогликемии у больных СД 1 типа, которые оперируют индексами вариабельности глюкозы и другими математическими параметрами, рассчитанными по данным непрерывного мониторинга.

В исследовании использован дисперсионный анализ, ANOVA, ранговый корреляционный анализ Спирмена, многофакторный пошаговый регрессионный анализ, квартильный анализ, ROC-анализ. Выбор статистических критериев соответствует характеру распределения признаков, исследовательским задачам. При описании результатов в каждой главе указаны статистические процедуры, с помощью которых получены данные.

Достаточно обширный материал, применение современных методов исследования и статистического анализа позволили автору сделать аргументированные выводы, сформулировать положения, выносимые на защиту, и практические рекомендации, полностью соответствующие поставленным целям и задачам исследования.

Работа выполнена в рамках проекта «Разработка персонализированных подходов к оценке вариабельности гликемии у больных СД 1 типа на основе математических методов и искусственного интеллекта», поддержанного грантом Российского научного фонда. Научный коллектив, в котором выполнена работа, является лидирующим в области анализа вариабельности гликемии.

По материалам диссертации опубликована 21 печатная работа, среди которых 4 статьи в российских и зарубежных журналах по профилю проблемы, 12 публикаций в журналах, индексируемых в Scopus и/или Web of Science, глава в монографии.

Результаты исследования представлены в виде устных и постерных докладов на конгрессах Европейской Ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD), Американской диабетической ассоциации (ADA), конгрессе по технологиям и лечению сахарного диабета (ATTD), национальных конгрессах по диабетологии и эндокринологии, и других научных мероприятиях. Таким образом, они широко обсуждены и известны специалистам.

### **Оценка научной новизны**

В работе получены новые данные о феномене вариабельности гликемии у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе и у пациентов с СД 1 типа.

Впервые определены референсные значения индексов вариабельности глюкозы для ночных и дневных часов в российской популяции у лиц без



нарушений углеводного обмена. Показано, что избыточная масса тела у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе ассоциирована с повышением среднесуточного уровня глюкозы, но не ассоциирована с амплитудозависимыми параметрами variability (MAGE и др.).

В работе многогранно, включая показатели композитного состава тела, остаточную функцию бета-клеток и параметры функции почек, идентифицированы факторы риска, приводящие к высокой variability уровня глюкозы у пациентов с СД 1 типа. Показано разнонаправленное влияние этих факторов на variability. Так, ожирение и снижение функции почек способствует уменьшению variability, а низкая остаточная секреция инсулина и высокие дозы инсулина ее увеличивают.

С помощью ROC-анализа установлены значения отрезных точек факторов риска высокой variability уровня глюкозы в дневные и ночные часы при оценке по CV, средней амплитуде колебаний глюкозы (индекс MAGE) и скорости изменений уровня глюкозы (индекс MAG).

Разработан новый метод высокоточного прогнозирования ночной гипогликемии у больных СД 1 типа на основе данных непрерывного мониторинга уровня глюкозы (индексов variability, параметров временных рядов) и алгоритмов машинного обучения. При этом впервые протестирована целесообразность включения индексов variability, клинических данных в модели краткосрочного (в режиме реального времени) прогноза гипогликемии.

### **Оценка теоретической и практической значимости**

Результаты диссертационного исследования вносят существенный вклад в формирование концепции variability гликемии и, в частности, расширяют представления о факторах, определяющих variability уровня глюкозы у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе и у больных СД 1 типа.

В работе уточнено влияние массы тела, особенностей распределения жировой ткани, функции бета-клеток, чувствительности к инсулину на суточную динамику гликемии у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе. В частности, показано, что масса жировой ткани в центральной области живота положительно ассоциирована со среднесуточным уровнем глюкозы и отрицательно – со скоростью изменений ее концентрации (MAG). Дана подробная характеристика параметров времени в гликемических диапазонах и математических индексов variability уровня глюкозы в дневные и ночные часы у пациентов с СД 1 типа в зависимости от длительности заболевания, остаточной секреции инсулина, наличия избыточной массы тела и ожирения, хронических осложнений, режима инсулинотерапии, доз базального и прандиального инсулина. Уточнено клиническое значение времени в гликемических диапазонах и математических индексов variability уровня глюкозы как факторов,



ассоциированных с хроническими осложнениями: ретинопатией, нефропатией, нарушенным распознаванием гипогликемии, диабетической автономной нейропатией.

Данные, полученные в работе, чрезвычайно важны для клинической практики. Для углубленной оценки данных непрерывного мониторинга глюкозы в ходе диссертационного исследования разработана компьютерная программа *CGMEX* (получено свидетельство о государственной регистрации). Установлены референсные значения параметров variability глюкозы в дневные и ночные часы у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе. Выделены факторы риска высокой variability гликемии у больных СД 1 типа. На новом методическом уровне показано неблагоприятное действие супрафизиологических доз инсулина у этих больных. Показано, что при проведении коррекции инсулинотерапии под контролем непрерывного мониторинга глюкозы в режиме постоянной подкожной инфузии можно добиться лучших значений времени в целевом диапазоне и показателей variability гликемии без увеличения эпизодов клинически значимой гипогликемии, в сравнении с режимом многократных инъекций инсулина. Несомненный интерес и перспективы внедрения имеет новый метод высокоточного прогнозирования ночной гипогликемии с помощью машинного обучения, разработанный автором.

Данные диссертационного исследования нашли отражение в методических рекомендациях по анализу variability гликемии, ориентированных на практикующих врачей. Мною проводилось рецензирование данных методических рекомендаций. Можно согласиться с автором, что в клинической практике важно учитывать параметры variability глюкозы при коррекции инсулинотерапии. Считаю полезным использовать для этой цели алгоритм пошаговой коррекции инсулинотерапии, представленный в диссертации и в методических рекомендациях.

### **Рекомендации по использованию материалов диссертации**

Результаты диссертационного исследования находятся в тренде развития цифровой диабетологии. Они создают задел и методическую базу для дальнейших научных исследований variability гликемии как у больных СД, так и у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе и у лиц с ранними нарушениями углеводного обмена.

Данные о референсных значениях параметров variability, факторах, увеличивающих и уменьшающих variability гликемии, применении параметров variability при подборе инсулинотерапии следует рекомендовать к широкому применению в практике учреждений, оказывающих специализированную и высокотехнологичную помощь больным СД. Эти данные целесообразно включать в программы клинической



ординатуры и аспирантуры по эндокринологии и в программы циклов повышения квалификации врачей-эндокринологов.

### **Оценка оформления диссертации и автореферата**

Диссертация имеет общепринятую структуру и содержит основные разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации и список литературы. Работа изложена на 155 страницах машинописного текста. Список литературы содержит 250 источников, из них 34 отечественных и 216 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 49 таблицами и 12 рисунками.

В обзоре литературы достаточно подробно обсуждены имеющиеся на сегодняшний день научные данные по изучаемой теме. Автором проведен всесторонний анализ методов оценки гликемического контроля, параметров непрерывного мониторинга глюкозы и факторов, влияющих на вариабельность гликемии.

В главе 2 представлен дизайн и методы исследования, сведения о статистическом анализе, что дает достаточно полное представление о ходе работы. Глава, посвященная результатам собственных исследований, включает 5 подразделов. Автор подробно описывает полученные клинические, лабораторные данные, параметры непрерывного мониторинга глюкозы и композитного состава тела, обоснована результативность моделей машинного обучения в прогнозировании эпизодов ночной гипогликемии у больных СД 1 типа.

Работа написана стилистически и терминологически грамотно.

Автореферат соответствует содержанию диссертации, отражает ее основные тезисы.

### **Оценка личного вклада соискателя в работу**

Личный вклад соискателя в работу представляется достаточным: автор глубоко вовлечена во все этапы работы, начиная от этапа планирования до анализа результатов. Из знакомства с работой можно судить о высокой квалификации соискателя и как исследователя, и как врача-эндокринолога. Автор неоднократно представляла свои данные на различных научных форумах.



## Вопросы для дискуссии

В порядке дискуссии, хотелось бы задать диссертанту следующие вопросы:

1. В Вашем исследовании наличие избыточной массы тела у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе оказалось ассоциировано со средним уровнем глюкозы и параметрами variability, чувствительными к гипергликемии. При этом амплитудо-зависимые параметры variability глюкозы не показали достоверных различий. Так же интересным в рамках дискуссии является факт выявления обратной ассоциации массы жировой ткани со скоростью изменений уровня глюкозы (индексом MAG). Как Вы объясняете этот факт?
2. Известно, что для больных сахарным диабетом высокая variability гликемии характеризуется уровнем  $CV > 36\%$ , для лиц с нормальной толерантностью к глюкозе Вами рекомендуется и нижний диапазон (например 9,1-23,2%), имеет ли значение нижний диапазон CV?
3. Согласно Вашим данным, снижение функции почек и наличие ожирения уменьшают variability уровня глюкозы у пациентов с СД 1 типа. Какие механизмы могут лежать в основе этих связей?
4. Вы верифицировали нарушенное распознавание гипогликемии у части Ваших пациентов. Общепризнанным фактором риска этого осложнения является гипогликемия. Между тем, по Вашим данным, у больных с нарушенным распознаванием выше параметры непрерывного мониторинга, ассоциированные с гипергликемией, и скоростью изменений уровня глюкозы. Нет ли здесь противоречия с литературными данными?

## Заключение

Диссертация Ю.Ф. Семёновой «Оптимизация оценки гликемического контроля у больных сахарным диабетом 1 типа на основе анализа variability уровня глюкозы» является завершённой, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи оптимизации подходов к оценке и прогнозированию уровня глюкозы у больных сахарным диабетом 1 типа на основе математических индексов variability гликемии, имеющей существенное значение для эндокринологии.

По актуальности темы, объёму исследований, научной новизне, теоретической и практической ценности результатов, степени обоснованности сформулированных в диссертации научных положений, выводов и практических рекомендаций, диссертация соответствует требованиям п. 9 постановления Правительства РФ от 24 сентября 2013 г.



№ 842 «О порядке присуждения учёных степеней» (с изменениями, внесенными постановлением Правительства РФ № 335 от 21 апреля 2016 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор Семенова Юлия Федоровна заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология.

**Официальный оппонент:**

доктор медицинских наук (специальность 3.1.19. Эндокринология),  
профессор кафедры эндокринологии и диабетологии  
ФГБОУ ВО «Московский Государственный Медико-Стоматологический  
Университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России

**Маркова Татьяна Николаевна**



Подпись д.м.н., профессора кафедры эндокринологии и  
диабетологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова  
Минздрава России Т.Н. Марковой заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова  
д.м.н., профессор

Васюк Ю.А.

«24» октября 2023 г.



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Московский Государственный Медико-  
Стоматологический Университет имени А.И. Евдокимова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России)  
Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1  
Тел.: (495) 609-67-00, E-mail: msmsu@msmsu  
Web-сайт: <https://www.msmsu.ru/>