

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Самойловой Юлии Геннадьевны
на диссертационную работу Семёновой Юлии Федоровны
«Оптимизация оценки гликемического контроля у больных сахарным диабетом 1 типа на основе анализа вариабельности уровня глюкозы», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология

Актуальность темы диссертационного исследования

Сахарный диабет (СД) 1 типа – одно из наиболее распространенных и тяжелых эндокринных заболеваний. В настоящее время в мире насчитывается около 9 млн. человек с этой патологией, их продолжительность жизни варьирует от 13 лет в странах с низким уровнем дохода до 65 лет в высокоразвитых странах. В России, по данным федерального регистра СД, на 01.01.2023 было зарегистрировано 277,1 тыс. больных СД 1 типа, средний возраст смерти составил 52,7 года. Учитывая, что большинство больных СД 1 типа — это дети, подростки, люди молодого и среднего возраста, эффективное управление гликемией является важнейшей задачей для обеспечения продолжительности и качества жизни этих больных.

В последние годы в клиническую практику вошли новые технологии оценки качества контроля гликемии. Внедрение методов непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) дало возможности изучать колебания глюкозы в режиме реального времени в условиях повседневной жизни пациента. Предложены новые индикаторы контроля глюкозы, в том числе показатели времени в диапазонах и индексы вариабельности гликемии. Накапливается все больше данных о том, что эти индикаторы могут являться предикторами осложнений и терапевтическими целями в управлении заболеванием. Вместе с тем, в этой области остается еще много нерешенных вопросов. Какие показатели НМГ наиболее информативны в оценке вариабельности гликемии? Какие характеристики вариабельности (дисперсия значений, амплитуда колебаний, скорость изменения уровня глюкозы, наличие эпизодов гипогликемии и гипергликемии) имеют наибольшее значение для развития осложнений? Какие факторы влияют на эти характеристики? На какие параметры в первую очередь следует ориентироваться в лечении?

С учетом этого, не вызывает сомнений актуальность диссертационной работы Ю.Ф. Семёновой, посвященной оптимизации оценки гликемического контроля у больных СД 1 типа на основе анализа вариабельности уровня глюкозы. В данной работе вариабельность уровня глюкозы рассматривается как фактор, отражающий клинические и патофизиологические особенности заболевания, эффективность инсулинотерапии, риск сосудистых осложнений и гипогликемии.

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

Работа выполнена на достаточном клиническом материале, с использованием современных методов исследования и анализа данных.

В представленном исследовании четко сформулирован дизайн, описаны принципы формирования выборок. Объемы выборок рассчитаны предварительно по формулам. Основная группа пациентов – больные СД 1 типа (400 человек), контрольная группа – лица с нормальной толерантностью к глюкозе (50 человек). Больным СД 1 типа проведено качественное клиническое обследование, на уровне современных стандартов. Всем участникам исследования выполнен НМГ с расчетом времени в диапазонах, углубленным анализом вариабельности гликемии, эпизодов гипогликемии и гипергликемии. Важной методической особенностью работы является анализ большого числа параметров вариабельности глюкозы отдельно в дневные и ночные часы, что соответствует задачам исследования.

Статистический анализ включал применение методов описательной статистики, ANOVA Краскела – Уоллиса, многофакторного пошагового регрессионного анализа, ROC-анализа. Выбор статистических величин и процедур представляется адекватным, соответствует исследовательским задачам, типу и характеру распределения данных.

В работе применены методы искусственного интеллекта (машинного обучения). При этом использованы современные алгоритмы машинного обучения: «случайный лес» (Random Forest), логистическая линейная регрессии с регуляризацией (LogRLasso), искусственная нейронная сеть (ANN).

Обоснованность полученных результатов подтверждается количеством и уровнем публикаций. Опубликовано 21 печатная работа, среди которых 6 статей в журналах, индексируемых в WoS, Scopus и/или Pubmed, глава в монографии («Цифровая диабетология», Новосибирск, 2023), методические рекомендации по анализу вариабельности гликемии.

Результаты работы представлены и обсуждены на известных международных и российских конференциях по диабетологии.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда, что также предполагает серьезную экспертную оценку.

Все изложенное позволяет считать научные положения, выводы и рекомендации диссертационного исследования достаточно обоснованными.

Новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна работы не вызывает сомнений. Автором впервые представлена комплексная характеристика особенностей суточной динамики уровня

глюкозы, флуктуаций гликемии в ночные и дневные часы у больных СД 1 типа в зависимости от длительности заболевания, функции бета-клеток, массы и композитного состава тела, наличия осложнений, характеристик инсулинотерапии. Показаны возможности применения параметров variability гликемии для описания и прогнозирования колебаний глюкозы.

В работе впервые определены референсные значения индексов variability гликемии, отражающих дисперсию значений (SD, CV), амплитуду колебаний (MAGE), скорость изменения уровня глюкозы (MAG, LI), риск гипогликемии и гипергликемии (LBGI, HBGI), рассчитанных по данным НМГ, у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе в дневные и ночные часы. Уточнены ассоциации параметров НМГ с массой тела, показателями композитного состава тела, функцией бета-клеток и чувствительностью к инсулину у здоровых людей. Уточнены ассоциации среднего уровня глюкозы и параметров времени в диапазонах с математическими индексами ВГ: установлено, что показатели, отражающие гипергликемию (CONGA, J-индекс, M-value) имеют сильные корреляции с уровнем глюкозы, а параметры, отражающие дисперсию значений глюкозы, амплитуду колебаний, скорость изменений уровня глюкозы, не коррелируют со средним уровнем глюкозы у здоровых людей.

При анализе ассоциаций параметров НМГ с клиническими параметрами установлено, что больные СД 1 типа с наименьшей длительностью заболевания, наличием остаточной продукции инсулина, пациенты на помповой инсулинотерапии имеют лучшие значения времени в целевом диапазоне и параметров variability глюкозы. Пациенты с избыточной массой тела и ожирением имеют более высокие значения времени в диапазоне гипергликемии, однако, индексы ВГ, индекс риска гипогликемии, время в диапазоне гипогликемии значительно ниже у этих больных, в сравнении с пациентами с нормальной массой тела, несмотря на более высокие дозы инсулина.

В данной работе впервые представлены клинические факторы, ассоциированные с высокими значениями CV, MAGE и MAG в ночные и дневные часы. Автор показывает, что variability глюкозы у пациентов с СД 1 типа зависит не только от режима инсулинотерапии и доз инсулина, но и от многих других клинических характеристик (масса тела, функция почек, уровень С-пептида и др.).

Несомненный интерес представляет разработанный метод высокоточного прогнозирования гипогликемии в ночные часы у больных СД 1 типа с включением данных НМГ и алгоритмов машинного обучения. При этом поведено сравнение эффективности трех алгоритмов: «случайный лес» (Random Forest), логистическая линейная регрессии с регуляризацией (LogRLasso), искусственная нейронная сеть (ANN). Впервые оценена эффективность включения в краткосрочные прогностические модели гипогликемии параметров variability глюкозы (в сочетании с параметрами временных рядов, клиническими данными), а также процедур сэмплинга (балансировки выборки). В результате, автору удалось получить высокоточные прогностические модели, позволяющие предсказывать эпизод падения уровня глюкозы

за 15-30 минут, то есть за время, достаточное для упреждающих действий со стороны пациента или других лиц.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в исследовании данные дополнили теоретические представления о влиянии функции бета-клеток, чувствительности к инсулину, массы тела, массы и распределения жировой ткани на динамику уровня глюкозы у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе и у пациентов с СД 1 типа. Выявлены ассоциации параметров variability глюкозы и времени в диапазонах с развитием хронических микрососудистых осложнений СД и нарушенным распознаванием гипогликемии. Усовершенствованы подходы к прогнозированию эпизодов гипогликемии у больных СД 1 типа с применением алгоритмов машинного обучения. Определена возможность и целесообразность включения в прогностические модели, основанные на данных НМГ, параметров variability глюкозы, параметров временных рядов, клинических данных, а также процедур андэрсэмплинга и оверсэмплинга.

Очевидна практическая значимость работы. В работе оптимизированы подходы к оценке качества гликемического контроля у больных СД 1 типа на основе анализа variability глюкозы. Разработано оригинальное приложение для обработки данных НМГ – *CGMEX*, которое может применяться в клинической практике для анализа времени в диапазонах, математических индексов НМГ, эпизодов гипогликемии и гипергликемии у пациентов с СД. Идентифицированы факторы риска высокой variability уровня глюкозы у больных СД 1 типа. Выявлено, что высокая суточная доза базального и/или прандиального инсулина, нормальная или сниженная масса тела, повышенный уровень гликированного гемоглобина, нормальная скорость клубочковой фильтрации, являются факторами риска высокой ВГ. Создан алгоритм пошаговой коррекции инсулинотерапии на основе данных НМГ, который включает анализ параметров variability глюкозы. Разработан метод высокоточного прогнозирования ночной гипогликемии у больных СД 1 типа в режиме реального времени на основе параметров НМГ, клинических данных и алгоритмов машинного обучения.

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, используются в работе клиники НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН, а также в учебном процессе на профильных кафедрах Института медицины и психологии В. Зельмана Новосибирского государственного национального исследовательского университета, Новосибирского государственного медицинского университета. Материалы исследования включены в методические рекомендации для врачей «Анализ variability гликемии».

Считаю, что полученные данные, касающиеся референсных значений времени нахождения в диапазонах гликемии и параметров непрерывного мониторинга уровня глюкозы у здоровых лиц; данные о параметрах НМГ и клинических факторов, связанных с высокой variability глюкозы; поэтапный принцип анализа и оценки

времени в диапазонах гликемии и параметров вариабельности глюкозы для проведения коррекции инсулинотерапии целесообразно широко использовать в практике лечебных учреждений, оказывающих специализированную и высокотехнологичную помощь больным СД 1 типа.

Личное участие автора

Вклад автора в выполнение данного диссертационного исследования представляется достаточным. Участие Ю.Ф. Семёновой прослеживается на всех этапах выполнения научно-исследовательской работы: разработка дизайна исследования, формулирование цели и задач, анализ литературных данных, скрининг участников исследования, проведение специальных методов исследования (установка систем и анализ данных НМГ), статистическая обработка и анализ полученных данных.

Автор принимала непосредственное участие в разработке компьютерной программы для экспертного анализа данных НМГ (*CGMEX*, свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ RU 2021616872) и разработке модели прогноза ночной гипогликемии на основе алгоритмов машинного обучения при научном консультировании доктора техн. наук В.Б. Берикова. В ходе данного фрагмента работы Семёновой Ю.Ф. собран большой цифровой материал, содержащий данные НМГ глюкозы у больных СД 1 типа и у здоровых лиц.

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

Диссертационная работа Семёновой Ю.Ф. написана в традиционном стиле, состоит из введения, обзора литературы, глав, посвященных материалам и методам исследования и собственным результатам, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, включает список сокращений и список литературных источников. Диссертационная работа изложена грамотно, последовательно. Материал диссертации изложен на 155 страницах машинописного текста, список литературы включает 250 источников (34 отечественных и 216 иностранных). Имеется иллюстративный компонент: 49 таблиц и 12 рисунков. Структура представленной научной работы соответствует требованиям к написанию диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

В главе, посвященной обзору литературы, автор цитирует наиболее важные работы отечественных и зарубежных авторов по теме исследования, преимущественно последних лет издания. В литературном обзоре проведен углубленный анализ имеющихся данных по теме работы. В главе материалы и методы представлена информация о дизайне, принципах формирования выборок, методах исследования. Результаты собственных исследований изложены последовательно, аргументированы достоверными статистическими данными. Работа завершается выводами и практическими рекомендациями. Выводы логично вытекают из представленных в

диссертации данных, соответствуют поставленным в работе задачам. Сформулированные рекомендации могут быть использованы в клинической практике.

Автореферат полностью соответствует диссертации, отражает ее содержание и дает представление об основных положениях работы.

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертационной работы нет.

Вместе с тем, при знакомстве с диссертацией возникли некоторые вопросы.

1. В чем преимущество разработанной Вами программы для анализа данных НМГ CGMEX по сравнению с калькулятором EasyGV и другими программными продуктами?
2. В Вашем исследовании наиболее эффективными в прогнозе ночной гипогликемии оказались модели машинного обучения с алгоритмом Random Forest. В зарубежных работах часто используют искусственные нейронные сети (ANN). С чем вы связываете меньшую эффективность алгоритмов искусственных нейросетей в Вашем исследовании?
3. Ваше исследование проведено в условиях стационара. Какие ограничения исследования связаны с этим? Считаете ли Вы, что если бы мониторинг глюкозы проводили в условиях реальной жизни пациентов, то были бы получены несколько иные результаты?
4. При анализе полученных данных Вы выявили ряд факторов, ассоциированных с высокой вариабельностью уровня глюкозы. Как Вы считаете, какой из клинических факторов в наибольшей степени способствует формированию чрезмерной вариабельности глюкозы у пациентов с СД 1 типа?

Приведенные вопросы носят дискуссионный характер и не влияют на общую положительную оценку работы.

Заключение

Диссертация Семёновой Юлии Федоровны «Оптимизация оценки гликемического контроля у больных сахарным диабетом 1 типа на основе анализа вариабельности уровня глюкозы», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора РАН В.В. Климонтова, при научном консультировании доктора технических наук В.Б. Берикова, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи оптимизации оценки гликемического контроля у больных сахарным диабетом 1 типа на основе анализа различных характеристик вариабельности гликемии, что имеет существенное значение для эндокринологии, по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и выводов соответствует требованиям п. 9 постановления Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» (с изменениями от 21 апреля 2016 г. № 335 «О внесении изменений в Положение о порядке присуждения

ученых степеней»), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук
(специальность 3.1.19. Эндокринология),
профессор, заведующий кафедрой педиатрии с
курсом эндокринологии, профессор кафедры
терапии с курсом клинической фармакологии
ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России

Самойлова Юлия Геннадьевна

Подпись д.м.н., заведующей кафедрой педиатрии с
курсом эндокринологии ФГБОУ ВО СибГМУ
Минздрава России Самойловой Юлии
Геннадьевны
заверяю:

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России



Терехова Марина Валентиновна

М.П.

« 11 » октября 2023 г.

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт 2
Тел.: (3822) 909-823, E-mail: office@ssmu.ru
Web-сайт: ssmu.ru