

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Минздрава России

член-корреспондент РАН, профессор,

доктор медицинских наук

Н.Г. Мокрышева



« 26 » Семёнова 2023 г.

ОТЗЫВ

ведущего учреждения о научно-практической ценности диссертации

Семёновой Юлии Федоровны

на тему «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 (медицинские науки)

Актуальность темы выполненной работы

Сахарный диабет (СД) – одно из наиболее распространенных и социально значимых заболеваний человека с хроническим прогрессирующим течением, большой вероятностью развития микро- и макрососудистых осложнений, приводящих к инвалидизации и сокращению продолжительности жизни. Главной целью в лечении СД является достижение оптимального контроля гликемии для предупреждения развития и прогрессирования осложнений. У больных СД 1 типа управление гликемией является сложной задачей, ввиду отсутствия или значительного снижения собственной продукции инсулина, необходимости проведения интенсивной инсулинотерапии в течении всей жизни пациента.

Непрерывный мониторинг глюкозы (НМГ) открыл новые возможности в оценке и управлении гликемией у больных СД. Появление метода НМГ дало возможность более детально анализировать суточные колебания уровня глюкозы у больных СД, получающих инсулин. В последние годы предложены многочисленные параметры гликемического контроля, основанные на данных

НМГ, в том числе параметры, оценивающие время в диапазонах и показатели variability уровня глюкозы. Определение клинической значимости этих параметров, изучение возможности их использования в реальной клинической практике для оценки и прогнозирования уровня глюкозы у больных СД является одной из важнейших задач эндокринологии.

Это определяет актуальность темы диссертационного исследования Ю.Ф. Семёновой, посвященного разработке методов оптимизации подходов к оценке качества гликемического контроля у больных сахарным диабетом 1 типа на основе анализа variability уровня глюкозы.

Связь диссертационной работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Тема и содержание диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.19 Эндокринология (медицинские науки), изучающей этиологию и патогенез сахарного диабета 1 типа, клинические проявления заболевания, способы профилактики осложнений, методы диагностики с использованием клинических, лабораторных, инструментальных и других методов исследования. Области исследования диссертации соответствуют п. 5 паспорта научной специальности: «Разработка научных, методологических и клинических подходов в диагностике заболеваний эндокринной системы с использованием современных клинических, лабораторных, инструментальных, других методов исследования и современных технологий».

Диссертация выполнена в соответствии с планом научных исследований Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», при поддержке гранта Российского научного фонда (№ 20-15-00057; «Разработка персонализированных подходов к оценке variability гликемии у больных сахарным диабетом 1 типа на основе математических методов и искусственного интеллекта»).

Научная новизна исследования и полученных результатов

В диссертационном исследовании Ю.Ф. Семёновой получены новые научные данные о суточных колебаниях уровня глюкозы крови у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе и у больных СД 1 типа. Выявлены

связи флюктуаций уровня глюкозы с массой и композитным составом тела, секрецией инсулина, наличием осложнений, лечением диабета. Разработаны новые аналитические инструменты для изучения variability уровня глюкозы на основе данных НМГ. Установлены возможности использования гликемических индексов для прогнозирования эпизодов ночной гипогликемии у больных СД 1 типа с помощью технологий машинного обучения.

Впервые установлены референсные значения параметров variability уровня глюкозы у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе для суточных, дневных и ночных часов. Показаны ассоциации показателей времени в гликемических диапазонах и математических индексов variability уровня глюкозы с массой тела, особенностями распределения жировой ткани, уровнем эндогенной продукции инсулина.

Впервые проведен углубленный анализ параметров времени в гликемических диапазонах и математических индексов variability уровня глюкозы у больных СД 1 типа в ночные и дневные часы в зависимости от длительности заболевания, остаточной продукции инсулина, массы тела, наличия диабетической ретинопатии, нефропатии, кардиоваскулярной автономной нейропатии и нарушенного распознавания гипогликемии, а также режима проводимой инсулинотерапии (множественные инъекции / непрерывная инфузия с помощью помпы). Установлено, что пациенты с длительностью заболевания менее 5 лет имеют более высокие значения времени в целевом диапазоне (TIR) и меньшие значения математических индексов variability глюкозы (CONGA, J-индекс, M-value, HBGI, CV, SD, MAGE) в дневные и ночные часы по сравнению с больными с большей длительностью СД. Пациенты с длительностью заболевания 5-20 лет, в сравнении с больными с большей длительностью, имеют более высокие значения времени в диапазоне гипогликемии (TBR) и индекса риска гипогликемии (LBGI) в дневные и ночные часы. Показано, что больные с остаточной эндогенной продукцией инсулина имеют более высокие значения TIR и меньшую variability уровня глюкозы на фоне меньшей потребности в инсулине по сравнению с пациентами с отсутствием остаточной эндогенной секреции инсулина. Установлено, что пациенты с избыточной массой тела и ожирением имеют более высокие значения параметров НМГ, характеризующих гипергликемию (TAR, CONGA, J-индекс, HBGI), и более низкие значения параметров, характеризующих variability и гипогликемию (MAG, LBGI, TBR) по сравнению с пациентами с нормальной массой тела. Показано, что пациенты с наличием диабетической ретинопатии, нефропатии, кардиоваскулярной автономной нейропатии имеют меньшие значения TIR, TBR и более высокие значения времени в диапазоне

гипергликемии и математических индексов variability глюкозы (CONGA, J-индекс, HbGI, SD, M-value) по сравнению с больными без данных осложнений. Установлено, что больные, получающие инсулинотерапию в режиме постоянной подкожной инфузии, имеют меньшую variability уровня глюкозы по сравнению с пациентами на инсулинотерапии в режиме многократных инъекций.

Впервые установлены факторы, ассоциированные с высокой variability уровня глюкозы в ночные и дневные часы у больных СД 1 типа по параметрам, характеризующим дисперсию значений глюкозы (CV), амплитуду колебаний (MAGE) и скорость изменения уровня глюкозы (MAG). Показано, что высокая variability уровня глюкозы ассоциирована с нецелевыми значениями гликемического контроля (по уровню гликированного гемоглобина и TIR), применением более высоких доз инсулина, отсутствием остаточной секреции эндогенного инсулина, нормальной или низкой массой тела, сохранной функцией почек.

Впервые разработан метод высокоточного прогнозирования ночной гипогликемии у больных СД 1 типа на основе данных НМГ (включая параметры variability гликемии и параметры временных рядов) и клинических данных с использованием алгоритмов машинного обучения. Проведено сравнение эффективности алгоритмов «случайный лес» (Random Forest), логистической линейной регрессии с регуляризацией (LogRlasso), искусственной нейронной сети (ANN) при горизонте прогнозирования 15 и 30 минут с использованием методов балансировки (семплинга) и без них. Выявлено, что наибольшей точностью прогноза обладает модель с алгоритмом Random Forest, обученная на показателях НМГ и клинических данных без применения балансировки, в сравнении с моделями с алгоритмами LogRlasso и ANN.

Впервые с помощью алгоритма Random Forest идентифицированы предикторы ночной гипогликемии из числа параметров НМГ и клинико-лабораторных данных в моделях с горизонтом прогнозирования 15 и 30 минут. Установлено, что среди параметров НМГ наиболее надежными предикторами являются: минимальный уровень глюкозы, индекс риска гипогликемии (LBGI), разница между двумя последними значениями, индекс CONGA, коэффициент линейного тренда. Из клинико-лабораторных параметров наиболее значимыми предикторами являются: длительность заболевания, уровень гликированного гемоглобина, суточная доза базального инсулина и протеинурия.

Теоретическая значимость диссертационной работы определяется расширением представлений о закономерностях формирования феномена вариабельности уровня глюкозы у здоровых лиц и у больных СД 1 типа, совершенствованием методических возможностей для исследования вариабельности гликемии.

В диссертационном исследовании представлены ассоциации математических индексов НМГ со средним уровнем глюкозы и временем в гликемических диапазонах у здоровых лиц с больных СД 1 типа. Уточнено, что индексы, связанные с гипергликемией (CONGA, J-индекс и M-value), тесно коррелируют с уровнем глюкозы, в то время как параметры, отражающие дисперсию значений глюкозы, амплитуду колебаний и скорость изменения уровня глюкозы (CV, MAGE и MAG, LI), не коррелируют со средним уровнем глюкозы у здоровых людей. В работе показан вклад таких факторов, как распределение жировой ткани, масса тела, функция бета-клеток, на суточную динамику уровня глюкозы у здоровых людей. Избыточная масса тела у лиц молодого и среднего возраста с нормальной толерантностью к глюкозе ассоциирована с более высокими значениями среднесуточного уровня глюкозы, меньшей вариабельностью уровня глюкозы и сниженным риском гипогликемии на фоне повышения секреции и снижения чувствительности к инсулину.

У больных СД 1 типа установлены сильные корреляции времени в диапазоне гипергликемии (TAR) с CONGA, J-индексом, HbG1 и M-value. Индекс риска гипогликемии тесно коррелирует с TBR. Показано протективное влияние остаточной эндогенной продукции инсулина на вариабельность уровня глюкозы и вероятность достижения целевых значений гликемии у пациентов с СД 1 типа. Определены особенности суточной динамики глюкозы у больных с избыточной массой тела и ожирением, а также у пациентов с микрососудистыми осложнениями и нарушенным распознаванием гипогликемии.

Практическая значимость исследования определяется разработкой методов оптимизации оценки качества гликемического контроля у больных СД 1 типа на основе анализа вариабельности уровня глюкозы. Выявлены клинические факторы, ассоциированных с высокой вариабельностью уровня глюкозы у больных СД 1 типа: нецелевые значения гликированного гемоглобина, применение супрафизиологических доз инсулина, отсутствие остаточной секреции инсулина, нормальная или низкая масса тела, сохранная функция почек. Установлены «отрезные точки» для большинства клинических факторов, ассоциированных с высокой дисперсией значений глюкозы,

амплитудой колебаний и скоростью изменений уровня глюкозы в ночное время и в дневные часы. Доказано преимущество постоянной подкожной инфузии инсулина перед режимом многократных инъекций в достижении целевых значений времени в диапазоне и контроле вариабельности уровня глюкозы.

Разработана компьютерная программа для углубленного анализа данных НМГ (*CGMEX*, свидетельство о государственной регистрации RU 2021616872), позволяющая осуществлять расчет параметров времени в диапазонах для дневных, ночных и суточных данных, расчет индексов вариабельности уровня глюкозы, анализ эпизодов гипо- и гипергликемии.

Разработан метод высокоточного прогнозирования ночной гипогликемии в режиме реального времени у больных СД 1 типа в режиме реального времени на основе параметров НМГ, клинических данных и алгоритмов машинного обучения. Для практического здравоохранения представлены методические рекомендации по анализу вариабельности уровня глюкозы. Разработан алгоритм пошаговой оптимизации гликемического контроля, включающий оценку параметров вариабельности глюкозы, у больных СД, получающих инсулин.

Теоретические положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, можно рассматривать как существенные для развития эндокринологии.

Личный вклад автора

Автор принимала непосредственное участие в разработке дизайна, формулировке цели и задач диссертационного исследования. Автором самостоятельно проведен анализ литературных данных, скрининг участников исследования, выполнены специальные инструментальные исследования (установка систем и анализ данных НМГ), статистическая обработка и анализ полученных результатов. Вклад автора в проведении исследования представляется достаточным.

Рекомендации по дальнейшему использованию результатов и выводов, полученных в исследовании

Результаты диссертационного исследования Ю.Ф. Семёновой могут послужить основой для оптимизации подходов к оценке гликемического контроля у больных СД 1 типа. Установленные референсные значения индексов вариабельности гликемии у здоровых лиц могут применяться в

научных исследованиях и в клинической практике для интерпретации данных НМГ у лиц молодого и среднего возраста. Данные о факторах риска высокой ВГ могут быть использованы в практике врачей-эндокринологов. Пошаговый алгоритм, разработанный для коррекции гликемического контроля у больных СД на инсулинотерапии, на основе данных НМГ, может использоваться в практическом здравоохранении. Разработанные модели прогноза ночной гипогликемии на основе данных НМГ, клинических данных и алгоритмов машинного обучения могут быть применены для дальнейшей разработки технологий персонализированного подхода к коррекции инсулинотерапии у больных СД 1 типа.

Рекомендуется использовать результаты диссертационного исследования в работе эндокринологических кабинетов и отделений, в образовательном процессе при подготовке студентов медицинских ВУЗов, ординаторов, аспирантов, последипломном образовании врачей.

Результаты диссертационной работы внедрены в образовательный процесс на кафедре терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», на кафедре внутренних болезней Института медицины и психологии В. Зельмана ФГАОУ ВО «Новосибирский государственный национальный исследовательский университет». Полученные результаты используются в работе эндокринологического и консультативного отделений клиники НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН.

Печатные работы

По теме диссертации опубликована 21 работа, из них 12 публикаций изложены в журналах, индексируемых в Scopus и/или Web of Science, включая 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК. Материалы диссертации включены в монографию «Цифровая диабетология» (Климонтов В.В. и соавт. Новосибирск, ИПЦ НГУ, 2022). Изданы методические рекомендации по анализу вариабельности гликемии (Новосибирск, ИПЦ НГУ, 2022).

Оценка содержания диссертационной работы, ее завершенность

Диссертация Ю.Ф. Семёновой построена в классическом стиле, написана хорошим литературным языком, изложена на 155 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, главы с результатами

исследования, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 12 рисунками, содержит 49 таблиц. Список литературы включает 250 источников (34 отечественных и 216 иностранных). Диссертация оформлена в соответствии с требованиями ГОСТа.

Логично сформулированы цель и задачи диссертационного исследования. Данные получены на достаточных выборках (50 лиц с нормальной толерантностью к глюкозе и 400 пациентов с СД 1 типа). Методы исследования современные, информативны, полностью соответствуют целям и задачам проведенного исследования. Используются адекватные и современные методы статистической обработки полученных результатов, обеспечивающие высокую степень обоснованности выводов. Выводы и рекомендации логично вытекают из содержания диссертации, отражают поставленные цель и задачи, хорошо аргументированы. Разделы диссертации логично взаимосвязаны между собой.

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

Заключение

Диссертация Семёновой Юлии Федоровны на тему «Оптимизация оценки гликемического контроля у больных сахарным диабетом 1 типа на основе анализа вариабельности уровня глюкозы» является самостоятельной, завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по оптимизации подходов к оценке и прогнозированию колебаний глюкозы у больных сахарным диабетом 1 типа на основе данных непрерывного мониторинга уровня глюкозы, математического анализа вариабельности гликемии и алгоритмов машинного обучения, что имеет важное значение для эндокринологии. По актуальности, новизне и научно-практической значимости результатов работа соответствует п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, с изменениями постановления Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. № 335, а автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки).

Настоящий отзыв подготовлен заместителем директора ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, директором Института Диабета,

