

**ОТЗЫВ
официального оппонента
доктора медицинских наук
Бурумкуловой Фатимы Фархадовны
на диссертацию *Овсянниковой Аллы Константиновны*
«Клинико-генетические аспекты сахарного диабета типа MODY у лиц молодого
возраста: данные динамического наблюдения»,
представляемую на соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальности 14.01.02 – Эндокринология»**

Актуальность избранной темы

Выбранная диссидентом тема представляется, несомненно, актуальной в связи с достаточно высокой распространностью сахарного диабета (СД) в России, в том числе, в Западной Сибири. Клинический анализ и использование современных лабораторных методов исследования демонстрируют значительную неоднородность СД, особенно диагностированного в молодом возрасте. От правильности установления типа СД зависит дальнейшая тактика ведения пациентов: при сахарном диабете 1 типа (СД 1) наблюдается абсолютная потребность в инсулинотерапии, при сахарном диабете 2 типе (СД 2) – на первом этапе патогенетически обоснованы модификация образа жизни и назначение метформина, тогда как при некоторых типах моногенного диабета (MODY) активная терапия вообще не требуется. По данным зарубежных авторов, MODY определяется не менее, чем у 10% пациентов в возрасте до 35 лет. В то же время, возможности практического врача относительно диагностики типа СД ограничены рутинными, в основном, клиническими, методами и не всегда позволяют верифицировать неклассические варианты. Диссидентом впервые в Сибирском Федеральном округе была проведена молекулярно-генетическая диагностика MODY, изучены клинические и лабораторные характеристики наиболее распространённых типов (GCK-MODY, HNF1A-MODY), в том числе, при беременности.

Особенно хочется подчеркнуть проведенное Овсянниковой А.К. трёхлетнее проспективное наблюдение за группой пациентов с уточненным по результатам молекулярно-генетическое исследования моногенным типом заболевания, в результате чего получены новые данные о течении заболевания, что обуславливает высокую значимость научной работы. Следует отменить, что диссидентом изучались не только наиболее распространенные, но и редкие типы MODY (4-14), упоминания о которых, как в зарубежной, так и в отечественной научной литературе единичны.

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

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов диссертации базируется на достаточном количестве обследованных лиц, применении современных методов исследования и адекватной статистической обработке данных. Несомненным достоинством работы является использование многофакторного регрессионного анализа. В работе использованы современные методы сбора и обработки исходной информации, все пациенты включены в исследование в соответствие с четкими критериями.

Идея исследования базируется на анализе клинической практики и научных фактов о распространённости, диагностике и течении MODY у лиц молодого возраста; использовано сравнение результатов, полученных диссидентом, с данными, полученными ранее по рассматриваемой тематике, в том числе, в Российской Федерации. На основе изучения современных литературных сведений установлено совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике, уточнены наиболее значимые предикторы развития MODY по сравнению с СД 2 типа, характеристики начала и течения распространённых типов MODY при проведении трёхлетнего наблюдения.

Диссидент четко формулирует цели и задачи научно-исследовательской работы, которые полностью отражены в результатах и выводах. В своей работе Овсянникова Алла Константиновна демонстрирует хорошую подготовку, глубокие знания материала, подтвержденные уровнем и объемом публикаций. Автором опубликовано 28 печатных работ из них 2 монографии, 2 учебно-методических пособия, 11 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных перечнем ВАК РФ, 3 статьи индексированы в WoS/или Scopus, которые в полной мере освещают основные положения диссертации. Все статьи опубликованы в журналах, соответствующих заявленной специальности.

**Новизна научных положений, выводов и рекомендаций,
сформулированных в диссертации**

Автором впервые показана частота (25%) MODY среди лиц с клиническими и лабораторными характеристиками этого типа СД в Сибирском Федеральном округе, а также соотношение его основных подтипов, которое совпадает с данными по Российской Федерации в целом. Полученная информация представляет высокую значимость для понимания необходимости проведения тщательного дифференциального диагноза типа СД у пациентов молодого возраста. Впервые в Российской Федерации проанализированы сопутствующие патологии при распространённых типах MODY, выявлена высокая частота дислипидемии и артериальной гипертонии при HNF1A-MODY у лиц молодого

возраста с нормальным весом, что показывает необходимость проведения скрининга на эти нарушения у данной категории пациентов. Впервые было выполнено динамическое наблюдение за пациентами с моногенным диабетом в течение трёх лет для подробного изучения течения GCK-MODY и HNF1A-MODY. Впервые в нашей стране пациентам с самым распространённым типом MODY (GCK-MODY) проведено суточное мониторирование глюкозы, показана низкая вариабельность глюкозы и невысокий риск развития гипогликемии при данном типе СД. Также для лиц с GCK-MODY при динамическом наблюдении выявлена сохраняющаяся умеренная гипергликемия натощак, как при использовании сахароснижающей терапии, так и без неё.

Автором проведено пилотное исследование по изучению течения СД у женщин, у которых патогенные мутации в генах MODY выявлены при беременности. Значимых различий в течении беременности у женщин с MODY и с гестационным сахарным диабетом не выявлено, что затрудняет проведение дифференциальной диагностики типа СД при беременности и показывает необходимость дальнейшего углублённого изучения данной проблемы.

Полнота изложения основных результатов исследования в диссертации и научной печати

Результаты проведённой работы были обсуждены на международных, российских конференциях. Автором опубликовано достаточное количество печатных работ (28 публикаций, в том числе, 2 монографии, 2 учебно-методических пособия, 11 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных перечнем ВАК РФ, 3 статьи индексированы в WoS/или Scopus, зарегистрировано 2 базы данных и получено свидетельство о регистрации специализированной компьютерной программы), которые в полной мере отражают результаты диссертации. Все статьи опубликованы в журналах соответствующих заявленной специальности.

Оценка содержания диссертации

Диссертация Овсянниковой Аллы Константиновны построена классически, состоит из введения, 4 глав (обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Диссертация проиллюстрирована 60 таблицами и 27 рисунками. Таблицы и рисунки понятны, доступны для восприятия. Структура и оформление работы традиционны и соответствуют требованиям к написанию докторских диссертаций.

Введение содержит обоснование актуальности проблемы, корректную формулировку цели и задач, описание основных аспектов научной новизны,

теоретической и практической значимости, степени достоверности, основных положений, выносимых на защиту.

В главе 1 представлены современные литературные данные по рассматриваемой проблеме. Следует отменить, что литературный обзор написан с использованием большого количества, как отечественных, так и иностранных источников, хорошим литературным языком и читается легко и с интересом. Разделы обзора полностью охватывают изучаемую проблему, делая акцент на плохо изученные и недостаточно освещенные вопросы. Проведен подробный обзор всех молекулярно-генетических вариантов MODY, включая крайне редкие формы. Имеются ссылки на современные и наиболее значимые исследования, важнейшие международные стандарты, протоколы и рекомендации по изучаемой проблеме.

Глава 2 содержит описание используемых в диссертации материалов и методов, включая молекулярно-генетическое исследование. Представлена подробная схема дизайна исследования. Методы исследования и статистической обработки данных представлены детально, дают полную информацию о ходе исследования. В качестве контрольной группы совершенно оправданно используется группа пациенток с СД 2 типа, сравнимая по возрасту и полу, с исключенным моногенным типом диабета.

Глава 3 посвящена описанию полученных диссидентом результатов исследования. Автором последовательно излагаются данные о частоте MODY среди лиц с началом СД до 35 лет и неклассическими симптомами дебюта и течения заболевания, соотношение выявленных типов MODY.

Следует отменить довольно высокую частоту неправильно установленного диагноза СД 1 и 2 типов среди пациентов с MODY, что привело к ошибочной инсулинотерапии у этой категории больных. Проводится анализ клинических и лабораторных характеристик манифеста распространённых типов MODY, подробное описание отягощенного наследственного анамнеза по нарушениям углеводного обмена, частота сопутствующих патологий и хронических диабетических осложнений, используемая сахароснижающая терапия в сравнении с пациентами с СД2.

Далее автор проводит результаты трёхлетнего динамического наблюдения за группами пациентов с GCK-MODY и HNF1A-MODY, которое продемонстрировало не прогрессирующее течение этих типов СД, а также приводит проведенные изменения в персонифицированной сахароснижающей терапии после получения результатов молекулярно-генетического исследования. Проведенный анализ полученных данных убедителен и демонстративен.

Глава обсуждения результатов выполнена в обычном для диссертационных работ стиле, представляет теоретический и практический интерес. Следует подчеркнуть глубину анализа полученных данных, их тщательное сопоставление с данными литературы, корректность в интерпретации результатов.

Выводы и рекомендации логичны и хорошо аргументированы. Автором представлено 9 выводов, все они отражают полное решение задач, стоящих перед исследователем. Практические рекомендации конкретны и будут полезны в работе практических врачей.

Личный вклад автора в проведение диссертационного исследования достаточен и не вызывает сомнений.

Практическая значимость полученных результатов исследования

Автором проведен регрессионный анализ клинических и лабораторных показателей при MODY и СД 2 у лиц с началом СД до 35 лет, выявлены наиболее значимые показатели, ассоциированные с каждым типом СД. На основании этого была предложена схема проведения дифференциальной диагностики типа СД для лиц молодого возраста, которая может активно использоваться в практической эндокринологии. Высокую клиническую значимость имеет зарегистрированная автором специализированная компьютерная программа для быстрой и доступной интерпретации результатов суточного мониторирования глюкозы, что позволяет оценить показатели углеводного обмена у конкретного пациента и эффективность проводимой терапии. После проведения трёхлетнего наблюдения автор выявил клинические параметры, которые необходимо мониторировать у лиц с мутациями в гене *HNF1* при диагностировании СД и далее каждый год для оценки снижения резервов В-клеток поджелудочной железы.

Уровень внедрения результатов исследования

Результаты исследования внедрены в клиническую практику Клиники НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН и ГБУЗ НСО «ГКБ №19». Полученные данные используются в программах клинической ординатуры НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, на факультете повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей НГМУ, НГУ. Представлены практические рекомендации для более высокого уровня организации деятельности подразделений, в которых проводятся диагностические и лечебные мероприятия у лиц с нарушением углеводного обмена.

Результаты научно-исследовательской работы были доложены на международных, российских конференциях, в том числе, 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).

Работа структурно достаточно строго выдержана, написана хорошим языком, легко и с интересом читается. Рисунки и табличный материал удачно дополняет текст диссертации. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению работы нет.

В процессе дискуссии хотелось бы обсудить следующие вопросы:

- 1) Среди обследованных пациентов с GCK-MODY были молодые пациенты с поздними осложнениями диабета, а также получающие инсулинотерапию. С Вашей точки зрения, какой целевой уровень компенсации (включая уровень гликированного гемоглобина) необходимо устанавливать для пациентов с этим типом MODY и что может повлиять на необходимость перевода их на инсулинотерапию (ожирение, некомплаентность, нуклеотидные варианты?).
- 2) С Вашей точки зрения, при подтвержденной мутации в гене HNF1 у женщины репродуктивного возраста, стоит ли обсуждать с ней и семьей вопрос об экстракорпоральном оплодотворении с предимплантационной диагностикой переносимого эмбриона?

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 и определению основных клинических и лабораторных характеристик MODY при проведении динамического наблюдения в течение трёх лет у лиц молодого возраста, имеющей 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, ведущий научный сотрудник
Государственного бюджетного учреждения
здравоохранения Московской области «Московский
областной научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии» (14.01.01 – акушерство и
гинекология, 14.01.02 – эндокринология)

Бурумкулова Ф.Ф.

Подпись доктора медицинских наук

Бурумкуловой Ф.Ф. заверяю:

Ученый секретарь ГБУЗ МО МОНИИАГ

доктор медицинских наук



Никольская И.Г.

«23» декабря 2020 г.

Контактная информация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области
«Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»
Адрес: 101000, город Москва, ул. Покровка 22 А.

Телефон: 7 (495) 011-00-42

guzmoniiaag@gmail.com