

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Демидовой Татьяны Юрьевны 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

Во всём мире наблюдается тенденция к «омолаживанию» сахарного диабета (СД), всё чаще гипергликемия определяется у лиц до 45 лет. Данная возрастная группа наиболее сложна для проведения дифференциальной диагностики типа СД, так как можно верифицировать сахарный диабет 1 типа (СД 1), сахарный диабет 2 типа (СД 2), LADA и MODY. По данным литературы лица с MODY в большинстве случаев наблюдаются с диагнозами СД 1 или СД 2 и, как следствие, получают некорректную терапию. Диагностировать MODY возможно только молекулярно-генетическим исследованием, которое не относится к рутинным методам обследования. Необходимо понимать какие пациенты действительно нуждаются в генетическом тестировании и на основании лабораторных и клинических характеристик течения СД назначить исследование конкретного гена для верификации определённого типа MODY (всего их 14). Впервые в Сибирском Федеральном округе была введена молекулярно-генетическая диагностика всех известных типов MODY, получены клинические и лабораторные особенности течения данной нозологии, изучена эффективность современных антигипергликемических препаратов при данном типе.

Фенотипические маркёры СД 1 и СД 2 хорошо изучены и описаны в рекомендациях по ведению пациентов с данными нозологиями, но для MODY диабета не сформированы алгоритмы по диагностике и лечению этого типа диабета у лиц молодого возраста. Диссертационную работу Овсянниковой А.К. отличает комплексный подход к изучаемой проблеме: проведено подробное изучение фенотипических и лабораторных аспектов MODY, определены его отличия от сахарного диабета 2 типа, эффективность современных классов антигипергликемических препаратов, что обуславливает актуальность данной работы.

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

Основные положения диссертационной работы Овсянниковой А.К., выводы и практические рекомендации являются убедительными, поскольку исследования проведены на выборке с достаточной мощностью. Методология работы, принципы выделения групп четко сформулированы, соответствуют имеющемуся клиническому материалу, поставленной цели и задачам. Дизайн работы хорошо продуман и спланирован, проведено трёхлетнее динамическое наблюдение за пациентами с распространёнными типами MODY (GCK-MODY, HNF1A-MODY). Дополнительно проведено пилотное исследование подгруппы женщин с диагностированным MODY во время беременности.

Работа выполнена на современном сертифицированном оборудовании с использованием объективных клинических, инструментальных и молекулярно-генетических методов исследования. Для диагностики патогенных мутаций использовалось высокопроизводительное секвенирование генов, ассоциированных с MODY. Данные верифицированы прямым автоматическим секвенированием по Сэнгеру, которое выполнено пробандам и их родственникам. Этот широкий спектр обследования позволил автору верифицировать семейные случаи моногенной формы СД, а проведённые лабораторные исследования при первом осмотре и через три года наблюдения - определить особенности течения данной нозологии. Высококачественное проведение лабораторных и молекулярно-генетических исследований является свидетельством высокой достоверности результатов.

Диссертант четко формулирует положения, выносимые на защиту. Результаты, выводы и рекомендации отвечают цели, задачам исследования, логично вытекают из полученных данных с использованием современных методов статистического анализа.

Новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Впервые в Сибирском Федеральном округе (СФО) была проведена молекулярно-генетическая диагностика всех известных типов MODY (1-14), изучена частота MODY среди лиц с фенотипическими проявлениями данного типа СД, она составила 24, 7 %. Впервые определено, что в СФО, также как и в Российской Федерации, превалирует GCK-MODY.

Впервые в России выполнено динамическое наблюдение в течение трёх лет (2015-2018 гг) за данной группой пациентов, получены новые данные о течении распространённых типов MODY. После диагностирования MODY была проведена коррекция антигиперglyкемической терапии, 2 пациента с GCK-MODY были переведены с инсулинотерапии на пероральные

сахароснижающие препараты, после чего определялись стабильные целевые уровни показателей углеводного обмена. Впервые было показано, что при назначении ингибиторов ДПП-4 при различных типах MODY показатели углеводного обмена сопоставимы со значениями лиц, принимающих препараты сульфонилмочевины, которые ранее использовались при лечении данного типа СД. Более того, для обоснованного и корректного выбора терапии последние несколько лет акцентируется необходимость оценки вариабельности гликемии, что впервые в Российской Федерации проведено в диссертационной работе для лиц с GCK-MODY.

Впервые представлена разработанная автором схема диагностики MODY у лиц молодого возраста, которая имеет высокую клиническую значимость для практикующих эндокринологов, так как в ней сформулирована новая современная идеология необходимости дифференциального диагноза типа СД, уточнённая особенностями течения MODY при трехлетнем наблюдении.

Полнота изложения основных результатов исследования в диссертации и научной печати

Результаты научно-исследовательской работы были доложены на международных, всероссийских и региональных конференциях. Автор имеет достаточное количество печатных работ (28 публикаций, из них 2 монографии, 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.

Оценка содержания диссертации

Диссертация Овсянниковой А.К. изложена на 268 страницах, 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, списка иллюстративного материала. Диссертация написана профессиональным языком, проиллюстрирована 60 таблицами и 27 рисунками. Таблицы и рисунки систематизируют материал и облегчают восприятие проведенных обобщений. Структура и оформление работы традиционны и соответствуют требованиям к написанию докторских диссертаций. Литературный обзор написан хорошим языком и акцентирует внимание на современном состоянии проблемы диагностирования MODY. Цель и задачи сформулированы корректно. Имеется подробная схема дизайна исследования. Результаты

собственных наблюдений автора изложены в 10 разделах, сформулированные на их основе выводы и рекомендации логичны и хорошо аргументированы.

В первой главе изложен обзор литературы, включающий данные об эпидемиологии MODY, отдельно освещены генетические и клинические характеристики всех известных типов MODY. Автором подробно описываются различия в частоте, особенностях дебюта, течения MODY и СД 1, СД 2. Указаны современные опубликованные международные данные об эффективности различных классов сахароснижающих препаратов при различных типах MODY.

Во второй главе представлены материалы и методы исследования, его дизайн. Необходимо отметить широкий спектр используемых методик (два вида молекулярно-генетического исследования, биохимический, гормональный анализы крови, различные виды ультразвукового исследования).

В третьей главе автор приводит результаты собственных исследований. Описывается частота MODY и его типов в СФО. В диссертационной работе основная группа включала 85 пациентов с MODY, диагностированным до 35 лет. Возрастной интервал молодых пациентов до 35 лет представляется важным, принимая во внимание увеличение времени для проведения дифференциального диагноза у лиц фертильного возраста при более широком внедрении в клиническую практику генетического анализа. Группа сравнения состояла из пациентов с СД2, сопоставима по гендерным и возрастным характеристикам. Наблюдение за основной группой в течение трёх лет позволило подробно проанализировать изменения в показателях углеводного обмена, биохимических анализах и развитии диабетических осложнений при моногенном типе диабета. Результаты трёхлетнего наблюдения за пациентами старше 18 лет с GCK-MODY и HNF1A-MODY расширяют имеющиеся представления о течении данного типа сахарного диабета. Было выявлено не прогрессирующее течение GCK-MODY с сохраняющейся гипергликемией натощак при использовании терапии, отражая её неэффективность. Данный факт, вероятно, можно расценить как особенность течения этого типа MODY.

В обсуждениях результатов автор провела сравнение собственных результатов и ранее полученных российских и международных данных по рассматриваемой тематике. Автор сумела сместить традиционное мнение о прогрессирующем течении HNF1A-MODY, показав стабильные показатели углеводного обмена в течение трёх лет наблюдения.

Результаты, выводы и рекомендации отвечают цели и задачам исследования, логично вытекают из полученных данных. Автором

сформулировано 9 выводов, все они отражают полное решение задач, стоящих перед исследователем. Практические рекомендации конкретны.

Практическая значимость полученных результатов исследования

В результате обследования пациентов с MODY и с СД 2 выявлены наиболее значимые клинико-лабораторные показатели при данных типах СД. На основании полученных результатов сформирована схема проведения дифференциальной диагностики типа СД для лиц молодого возраста, что представляет высокую клиническую значимость для практикующих эндокринологов.

На основании проведения динамического наблюдения автором выделены клинические параметры (АД, показатели липидного профиля), которые необходимо определять при HNF1A-MODY у лиц молодого возраста при диагностике заболевания и ежегодно. Автором определены клинические характеристики гестационного сахарного диабета, при наличии которых показано исследование гена *GCK*.

Уровень внедрения результатов исследования

Полученные результаты диссертации используются в работе Клиники НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН и ГБУЗ НСО «ГКБ №19», а также в учебном процессе – в программах клинической ординатуры НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, на факультете повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей НГМУ, НГУ.

Основные результаты научно-исследовательской работы докладывались 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

Автор непосредственно участвовала в разработке дизайна исследования, постановке цели, задач, осуществляла анализ литературных источников по теме диссертации, участвовала в проведении исследования, сборе первичного материала и выборке пациентов по теме исследования, динамическом наблюдении за лицами из основной группы, проводила научный анализ и обобщение полученных данных, статистическую обработку материала. Автор в соавторстве написала и опубликовала все печатные работы в журналах, рекомендованных перечнем ВАК РФ, индексированных в Web of Science и Scopus.

Автореферат диссертации отражает основное содержание работы. 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 клинических, лабораторных и генетических характеристик MODY, а также течение его распространённых типов у жителей Сибирского Федерального округа, 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, профессор,
заведующая кафедрой эндокринологии л/ф
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
(14.01.02 – эндокринология)



Демидова Т.Ю.

Даю согласие на обработку моих персональных данных.

Подпись д.м.н, заведующей кафедрой эндокринологии лечебного факультета Демидовой Татьяны Юльевны заверяю,

Ученый секретарь

ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России, к.м.н., доцент

«25 12 2020 г.

Демина О.М.



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1.

тел./факс: +7(495)434-03-29/ +7(495) 434-61-29.

Web-сайт: <http://rsmu.ru/> Адрес электронной почты: rsmu@rsmu.ru