

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН Валентина Викторовича Фадеева на диссертационную работу Давиденко Ильи Юрьевича «Липогипертрофии у больных сахарным диабетом, получающих инсулинотерапию: распространенность, диагностика, профилактика», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 - «эндокринология»

### Актуальность темы диссертации

Несмотря на прогресс современной медицины, сахарный диабет остается одной из наиболее острых медико-социальных проблем, решение которой является приоритетным направлением национальных систем здравоохранения практически во всех странах мира. Одним из ведущих методов лечения пациентов с сахарным диабетом любого типа до сих пор остается инсулинотерапия, проводимая с помощью многократных инъекций. При этом частые инъекции в одни и те же участки кожи могут приводить к уплотнению подкожно жировой клетчатки, получившему название «липогипертрофия», которое приводит к изменению скорости утилизации инсулина.

На сегодняшний день накопилось достаточно данных, свидетельствующих в пользу, что появление современных качественных инсулинов не привело к ожидаемому снижению распространенности липогипертрофий, а лишь видоизменило проблему. Так, у пациентов, получающих инсулинотерапию, исчезли внешние и пальпаторные изменения подкожно-жировой клетчатки, что привело к снижению эффективности классических методов диагностики. Кроме того, несмотря на наличие достаточно большого количества исследований, посвященных изучению проблемы ЛГ, причины и механизмы возникновения патологических изменений подкожно-жировой клетчатки в местах инъекций инсулина до сих

пор остаются неясными, что затрудняет разработку патогенетического лечения. Таким образом, исследование факторов риска развития и разработка мер профилактики видится крайне важным решением проблемы липогипертрофий у больных сахарным диабетом, получающих инсулинотерапию.

Таким образом, тема диссертационного исследования Давиденко И.Ю. является актуальной не только с эпидемиологической, теоретической, но и клинической стороны.

### **Оценка содержания диссертационной работы**

Диссертационная работа оформлена в традиционном плане, иллюстрирована рисунками и таблицами в объеме, не требующем коррекции. Введение отражает актуальность проблемы, четко сформулированы цели и задачи исследования, логично обоснованы научная новизна и практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту.

Литературный обзор создает полное представление об имеющихся на сегодняшний день тезисах, касаемых распространенности, этиологии, патогенеза, диагностики и профилактики липогипертрофий.

Во второй главе излагается дизайн данного диссертационного исследования, подробно описываются материалы и методы исследования. Достаточно подробно изложена клиническая характеристика больных и принципы их разделения на группы, методы исследования и статистической обработки результатов. Методы, применявшиеся в исследовании современны, экономически оправданы, доступны в клинической практике для дальнейшего использования.

В третьей главе описываются результаты анкетирования пациентов и врачей-эндокринологов, которые демонстрируют причины низкой выявляемости липогипертрофий в реальной клинической практике.

В четвёртой главе описываются результаты первой фазы исследования, в частности приведены данные оценки факторов риска развития

липогипертрофий и результаты разработки метода комплексной оценки риска данной патологии. Стоит отметить, что в этой главе было использовано несколько методов статистической обработки, что повышает достоверность полученных результатов. Обращает на себя внимание отсутствие предвзятости автора к полученным данным, исходя из рассуждений, приведённых в «обсуждении результатов».

В пятой главе описываются результаты третьей фазы исследования, в частности автор приводит интересные данные проспективного наблюдения пациентов с видоизмененными липогипертрофиями, выявленными с помощью разработанного скринингового метода. Автор уточняет, что данные о том, что видоизмененные липогипертрофии у больных, получающих современные инсулины, приводят к таким же нарушениям компенсации углеводного обмена, как и липогипертрофии, выявляемые классическими методами. Интерес представляет то, что только при исключении инъекции в патологически изменённую подкожно-жировую клетчатку происходит улучшение компенсации углеводного обмена, уменьшение синдрома хронической передозировки инсулина и снижение количества эпизодов гипогликемий.

В шестой главе описаны результаты разработки метода вторичной профилактики липогипертрофий. На основе данных динамического наблюдения после коррекции 5 факторов риска липогипертрофий было продемонстрировано, что спустя 6 месяцев новых изменений подкожно-жировой клетчатки выявлено не было, что позволяет говорить об использовании коррекции данных факторов риска, как метода вторичной профилактики липогипертрофий в реальной клинической практике.

Материал исследования подкреплён многочисленными таблицами и рисунками, наглядно демонстрирующими результаты. В конце каждой главы имеет место подробное обсуждение полученных данных. Следует отметить, что содержание диссертации, её оформление и завершённость соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Диссертация

изложена на 122 страницах машинописного текста, написана по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, изложения результатов собственного исследования - 4 глав, выводов и практических рекомендаций и списка литературы, который включает в себя 93 источника, из них 9 отечественных и 84 зарубежных авторов.

Работа выполнена на современном научно-методическом уровне. Выводы, положения и рекомендации логичны и аргументированы, основаны на полученных результатах, достоверность которых подтверждена статистически.

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

Обоснованность и достоверность выносимых на защиту положений определяются статистически обоснованным количеством пациентов, прошедших комплексное обследование. Так, работа основана на материале клинического, лабораторного и инструментального обследования 174 пациентов, которые были расформированы на каждом этапе в зависимости от цели и задач исследования. Все пациенты, участвующие в исследовании, прошли строгий отбор, поскольку был сформирован большой список критериев исключения из исследования. Помимо первичного обследования, на третьем и четвертом этапах пациенты наблюдались ещё в течение 6 месяцев.

Методы исследования, использованные в представленной работе, соответствуют поставленным задачам и последним рекомендациям по технике инъекций при лечении сахарного диабета для медицинских работников.

Все полученные результаты являются следствием глубокого, тщательного, высокопрофессионального, статистического анализа. Так, объем выборки пациентов был рассчитан исходя из современных данных по

распространённости липогипертрофий с допустимой ошибкой  $e = 5\%$  и нормированным отклонением  $Z = 1,96$  для доверительной вероятности  $a = 95\%$ . Кроме того, для разработки метода комплексной оценки риска данной патологии были использованы адекватные статистические методы анализа, такие как логит-регрессия и ROC-анализ.

### **Новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

В первую очередь, определяется тем, что полученные данные расширили представление о липогипертрофиях у больных сахарным диабетом, получающих инсулинотерапию, и позволили сделать клинически значимые выводы.

Во-первых, определены причины низкой выявляемости липогипертрофий у пациентов с сахарным диабетом на современном этапе, что позволило определить ключевые моменты в проблеме патологических изменений в подкожно-жировой клетчатке, решение которых, как минимум, уменьшить распространённость липогипертрофий. Во-вторых, учитывая противоречивые данные об этиологии и патогенезе липогипертрофий, затрудняющие создание специфического лечения данной патологии, автором разработаны новые актуальные методы ранней диагностики и профилактики, что также должно привести к снижению проблемы липогипертрофий у больных сахарным диабетом, получающих инсулинотерапию. В-третьих, продемонстрированы клиническое значение липогипертрофий без визуальных и пальпаторных изменений, и результаты введения инсулина в такие участки, которые подтвердили актуальность данной проблемы, а также практическую значимость разработанных методов диагностики и профилактики липогипертрофий.

Исходя из этого, были сформулированы практические рекомендации по диагностике и профилактике липогипертрофий, который могут быть использованы врачами любого звена здравоохранения, которые занимаются лечением пациентов с сахарным диабетом, получающих инсулинотерапию,

поскольку являются легкодоступными и не требует специализированного оборудования.

### **Полнота изложения основных результатов исследования в научной печати**

По теме диссертации опубликовано 29 работ, из них 6 – в изданиях, рекомендуемых ВАК РФ. Остальные публикации представлены статьями, материалами конференций и тезисами докладов. Имеется 11 публикаций за рубежом. Работы отражают основные положения диссертации, результаты и выводы.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Основные идеи, положения, выводы и практические рекомендации в полной мере изложены в автореферате и соответствуют основному содержанию диссертации. Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК РФ.

### **Замечания и вопросы**

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Давиденко Ильи Юрьевича «Липогипертрофии у больных сахарным диабетом, получающих инсулинотерапию: распространенность, диагностика, профилактика» является завершенной и самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи: повышение эффективности диагностики и профилактики липогипертрофий у пациентов с сахарным диабетом, получающим современные инсулины. Работа соответствует требованиям п.9 постановления Правительства Российской Федерации от 24

сентября 2013г. №842 «О порядке присуждения ученых степеней» с изменениями постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016г. №335 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Давиденко Илья Юрьевич, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – эндокринология.

Заведующий кафедры эндокринологии №1

лечебного факультета

ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова

Минздрава России (Сеченовский Университет),

член-корреспондент РАН, профессор,

доктор медицинских наук

Валентин Викторович Фадеев

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2. Телефон: +7 (499) 248-05-53

Подпись д.м.н., профессора, член-корреспондента РАН В.В. Фадеева

заверяю:

учёный секретарь ученого совета

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. А.И. Сеченова

Минздрава России (Сеченовский Университет)

доктор медицинских наук,

профессор



О.Н. Воскресенская