

«УТВЕРЖДАЮ»
Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России

Д.М.Н., доц.

А.

« 28 » сентября



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы Мусиной Надежды Нурлановны на тему «Взаимосвязь нарушений феррокинетики и метаболических изменений при сахарном диабете», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. - эндокринология

Актуальность темы выполненной работы

Сахарный диабет является одним из общепризнанных неинфекционных заболеваний, имеющих эпидемический характер роста. Распространенным и не всегда своевременно диагностируемым осложнением сахарного диабета 1 и 2 типа, которое, в свою очередь, оказывает влияние на развитие и прогрессирование хронических микрососудистых осложнений, а также сердечно-сосудистой патологии, является анемия. Известно, что наличие самого сахарного диабета является одним из ведущих факторов риска развития анемии даже при отсутствии почечной патологии, при этом присоединение поражения почек становится дополнительной причиной учащения развития анемии и приводит к усилению степени ее тяжести. Несмотря на то, что вопрос изучения феррокинетики у лиц с нарушениями углеводного обмена является актуальным, довольно мало работ посвящено исследованию взаимосвязей между метаболическими параметрами, показателями воспалительного статуса и состоянием обмена железа при сахарном диабете.

Отличием данной научно-исследовательской работы является использование комплексного подхода, направленного на исследование факторов риска формирования нарушений феррокинетики при сахарном диабете. Автором в сравнительном аспекте – в зависимости от типа сахарного диабета – изучены параметры воспалительного ответа, показатели обмена железа и метаболического контроля. Большое внимание в работе уделено оценке характера взаимного влияния данных показателей. В этом плане, выявление наиболее информативных маркеров метаболического контроля и воспалительного статуса, ассоциированных с формированием дефицита железа, может способствовать ранней диагностике анемического синдрома.

На сегодняшний день ни в России, ни за рубежом не представлено клинических рекомендаций по диагностике и лечению нарушений обмена железа у пациентов с сахарным диабетом, не существует алгоритма дифференциальной диагностики анемического синдрома для данной когорты

больных. В связи с этим, в нашей стране в рутинной клинической практике используются разработанные для общей популяции Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитной анемии, Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению анемии хронических заболеваний, а также критерии Всемирной Организации Здравоохранения. Согласно данным документам, диагноз анемия устанавливается в случае снижения уровня гемоглобина ниже 130 г/л у мужчин и ниже 120 г/л у женщин, а основными параметрами дифференциальной диагностики анемии хронических заболеваний и железодефицитной анемии считаются содержание железа сыворотки и концентрация ферритина. Диагностическая ценность ферритина ограничена его ролью в острофазовом ответе, в связи с чем уровень ферритина сыворотки может служить показателем тканевых запасов железа только в отсутствие инфекционно-воспалительных, опухолевых и деструктивных процессов в организме. Сахарный диабет, как известно, характеризуется провоспалительным иммунным статусом и сопровождается повышением уровня циркулирующих цитокинов, в связи с чем информативность оценки уровня ферритина у пациентов с сахарным диабетом является достаточно спорной. Особенно проблематичными в отношении диагностики являются случаи сочетания анемии хронических заболеваний (АХЗ) и железодефицитной анемии (ЖДА), которые довольно часто встречаются у пациентов с сахарным диабетом, с учетом высокой распространенности в данной когорте больных хронической болезнью почек, а также дисгликемии и хронического низкоинтенсивного воспаления. Это значительно затрудняет диагностику нарушений феррокинетики у пациентов с сахарным диабетом и оставляет нерешенным вопрос относительно эффективности использования общепопуляционных пороговых значений диагностических маркеров ЖДА и АХЗ в данной когорте пациентов.

В представленной научной работе дана оценка информативности общепринятых классических параметров дифференциальной диагностики видов анемии, а также предложен алгоритм с использованием новых маркеров, информативных в отношении диагностики АХЗ и ЖДА.

Таким образом, работа Мусиной Н.Н., направленная на установление взаимосвязи метаболических изменений и воспалительного статуса с частотой и структурой нарушений феррокинетики при сахарном диабете 1 и 2 типов для оптимизации алгоритма дифференциальной диагностики патологии обмена железа, актуальна, своевременна и может иметь существенное как теоретическое, так и практическое значение.

Связь диссертационной работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Мусиной Надежды Нурлановны посвящена изучению взаимосвязи метаболических изменений и воспалительного статуса с частотой и структурой нарушений феррокинетики при сахарном диабете 1 и 2 типов для оптимизации алгоритма дифференциальной диагностики патологии обмена железа и проведена:

1. В рамках тематики и плана НИР ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
2. При финансовой поддержке гранта РФФИ «Аспиранты» № 19-315-90061.

Новизна исследования и полученных результатов

Автором получены научные данные, которые расширяют имеющиеся представления о механизме формирования нарушений обмена железа у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов.

Впервые проведена комплексная оценка состояния обмена железа у пациентов сахарным диабетом – изучены основные гематологические и биохимические показатели феррокинетики, такие как: количество эритроцитов, ретикулоцитов, концентрация гемоглобина, уровень гематокрита, содержание сывороточного железа, ферритина, трансферрина, растворимых рецепторов трансферрина (рТФР) и гепсидина. В результате данной оценки установлены общие и специфические в зависимости от типа сахарного диабета изменения обмена железа, а также впервые в сравнительном аспекте установлены особенности частоты и структуры нарушений феррокинетики у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа.

В сравнительном аспекте исследовано состояние параметров воспаления, таких как: СОЭ, высокочувствительный СРБ, ФНО- α и количество лейкоцитов у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа, которое впервые позволило установить фенотипы воспалительного ответа, ассоциированные с типом сахарного диабета.

Впервые дана оценка информативности классических параметров дифференциальной диагностики ЖДА и АХЗ для когорты пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа. Предложены новые перспективные маркеры дифференциальной диагностики типов анемии у пациентов с сахарным диабетом.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов

В результате проведенного исследования установлено взаимоотношающее влияние метаболических нарушений, хронического субклинического воспаления и анемического синдрома у лиц с сахарным диабетом 1 и 2 типов.

Результаты диссертационной работы позволяют выделить ведущие механизмы, такие как развитие дислипидемии, диабетической нефропатии и прогрессирование хронического воспаления как наиболее значимые факторы риска развития нарушений феррокинетики. Сложный характер выявленных взаимосвязей затрудняет дифференциальную диагностику между АХЗ и ЖДА и требует использования дополнительных параметров.

В ходе исследования установлена высокая информативность определения таких параметров, как СОЭ, количество лейкоцитов и микроальбуминурия (МАУ) в диагностике АХЗ при сахарном диабете 1 и 2 типов. Установлены новые пороговые значения уровня рТФР и индекса

pТФР/logФерритин для диагностики ЖДА в когорте пациентов с сахарным диабетом.

Предложен алгоритм дифференциальной диагностики анемического синдрома у пациентов с сахарным диабетом.

Структура и содержание работы

Диссертация оформлена традиционно и содержит введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственного исследования, обсуждение результатов собственного исследования, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы. Диссертационное исследование изложено на 147 страницах печатного текста. Текст иллюстрирован 53 таблицами, 33 рисунками. Хотелось бы особо подчеркнуть качество и уместность схем, касающихся патогенеза и алгоритмов ведения пациентов. Список цитируемой литературы включает 185 источников, в том числе 39 российских и 146 иностранных. Работа написана профессиональным языком, стилистически грамотно, читается легко. Разделы взаимосвязаны между собой. Принципиальных замечаний по оформлению работы нет.

Автореферат отражает основные результаты диссертационной работы.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в разработке научной концепции и дизайна исследования, постановке цели и задач. Автором проведено включение в исследование всех пациентов, их клинический осмотр, и оценка антропометрических данных. Совместно с сотрудниками Централизованной клинко-диагностической лаборатории «Сибирского государственного медицинского университета» автор проводил иммуноферментный анализ с целью определения содержания параметров воспаления (высокочувствительного С-реактивного белка, ФНО- α) и параметров обмена железа (гепсидин, pТФР). Автором создана база данных, проанализированы и интерпретированы полученные результаты, в том числе – выполнен статистический анализ. В соавторстве написаны и опубликованы печатные работы в журналах, рекомендованных перечнем ВАК, в которых отражены результаты научной работы по теме диссертации.

Рекомендации по дальнейшему использованию результатов и выводов, полученных в исследовании

Результаты диссертационной работы могут послужить основой для оптимизации подходов к персонифицированной оценке риска развития анемического синдрома и к дифференциальной диагностике видов анемии (АХЗ и ЖДА) у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов. С учетом научной и практической значимости выполненного исследования, рекомендуется использовать выводы и практические рекомендации в работе отделений и центров, оказывающих специализированную и высокотехнологичную помощь больным сахарным диабетом 1 и 2 типа, в частности, стационаров терапевтического и эндокринологического профиля. Они должны найти свое место в педагогическом процессе при обучении

студентов медицинских вузов, ординаторов и аспирантов, на курсах профессиональной переподготовки и повышения квалификации врачей.

В настоящее время, на основании полученных в ходе диссертационного исследования результатов разработан «Способ дифференциальной диагностики анемического синдрома при сахарном диабете 1 и 2 типа», подана заявка на оформление патента (регистрационный номер 2021116045, дата регистрации в ФИПС - 03.06.2021г.). Кроме того, результаты, полученные в данном исследовании, внедрены в лечебный процесс отделения эндокринологии клиник ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и используются в образовательном процессе на кафедре факультетской терапии с курсом клинической фармакологии этого вуза.

Печатные работы

По теме диссертации опубликовано 7 работ, из которых 6 – статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание учёной степени кандидата и доктора наук. В том числе 5 статей опубликованы в журналах, индексируемых в базах Scopus и Web of Science. Опубликованные статьи отражают основные результаты диссертации.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Диссертация Мусиной Н.Н. выполнена на высоком научно-методическом уровне. Дизайн исследования, объем и принципы отбора клинического материала отвечают требованиям надлежащей клинической практики и соответствуют целям и задачам исследования. Используются современные информативные методики исследования. Проведена адекватная статистическая обработка с применением валидных методов. Выдвигаемые научные положения и выводы аргументированы фактическими данными и сопоставлены с данными литературы. Выводы вытекают из результатов работы. Практические рекомендации доказаны результатами исследования.

Таким образом, достоверность рецензируемой работы не вызывает сомнений.

Недостатки в содержании и оформлении диссертации

Принципиальных замечаний, которые могли бы поставить под сомнение логику исследования или достоверность его результатов, нет. В то же время, хотя обзор литературы построен, в основном, на анализе литературы последних 7-10 лет, библиография содержит достаточно много публикаций более чем 15 летней давности, что не вызвано необходимостью. Следует подчеркнуть, что выводы работы содержат ответы на все поставленные задачи, но для удобства анализа, возможно, следовало задачу 3 разделить на две, для более четкого соответствия выводам 3 и 4.

Заключение

Таким образом, диссертация Мусиной Надежды Нурлановны «Взаимосвязь нарушений феррокинетики и метаболических изменений при сахарном диабете», выполненная под руководством д.м.н., доцента Саприной Татьяны Владимировны и при консультировании д.м.н., Зима Анастасии Павловны, является научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение важной для эндокринологии задачи по оценке взаимного влияния хронического воспаления низкой интенсивности, метаболических изменений и нарушений феррокинетики при сахарном диабете 1 и 2 типов, необходимой для оптимизации алгоритма дифференциальной диагностики патологии обмена железа в данной когорте больных. По своей актуальности, научной новизне, степени достоверности и практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, 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.

Настоящий отзыв составлен доктором медицинских наук, профессором, директором института терапии, профессором кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России Федерации Стронгиным Леонидом Григорьевичем.

Отзыв рассмотрен и утвержден на заседании кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, протокол № 2 от 16.09. 2021 г.

Директор института терапии, профессор
кафедры эндокринологии и внутренних болезней
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор
(специальность: по докторской диссертации –
3.1.18. (14.00.05). Внутренние болезни;
по диссовету 21.2.061.05 - 3.1.19. Эндокринология)



Л.Г. Стронгин

Подпись д.м.н., профессора Леонида Григорьевича заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
доктор биологических наук




Н.Н. Андреева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России)

Минина и Пожарского пл., 10/1, г. Нижний Новгород, 603950, БОКС-470

тел.: (831) 422-12-50; факс: (831) 439-01-84

<http://pimunn.ru/>

e-mail: rector@pimunn.ru