

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора

Суплотовой Людмилы Александровны

на диссертацию Мусиной Надежды Нурлановны «Взаимосвязь нарушений феррокинетики и метаболических изменений при сахарном диабете», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19 – Эндокринология

Диссертационная работа Мусиной Надежды Нурлановны, посвящённая изучению взаимосвязи метаболических изменений и воспалительного статуса с частотой и структурой нарушений феррокинетики при сахарном диабете 1 и 2 типов, соответствует научным направлениям и паспорту специальности 3.1.19 – Эндокринология (медицинские науки). Оценка представленного диссертационного исследования с позиций актуальности избранной темы, степени обоснованности полученных научных результатов, их достоверности и научной новизны, а также соответствия диссертации критериям, установленным Положением о порядке присуждения учёных степеней, даёт основание для следующего в целом положительного заключения, и ряда замечаний как основы дискуссии при защите диссертации.

Актуальность темы диссертации

Сахарный диабет является одним из общепризнанных неинфекционных заболеваний, имеющих эпидемический характер роста. По данным Международной Диабетической Федерации, к 2040 году популяция больных диабетом может достигнуть 642 миллионов. Не всегда своевременно диагностируемым, но широко распространенным осложнением сахарного диабета 1 и 2 типа является анемия. В качестве основного фактора развития анемического синдрома при сахарном диабете традиционно рассматривается диабетическая нефропатия. Однако известно, что наличие самого сахарного диабета является одним из ведущих факторов риска развития анемии даже при отсутствии почечной патологии, а присоединение поражения почек приводит к учащению развития анемии и усилению степени ее тяжести. На сегодняшний день особое внимание в регуляции метаболизма железа уделяется роли гепсидина. Согласно данным литературы, нарушение обмена гепсидина у пациентов с сахарным диабетом может проявляться как повышением его продукции, сопровождаясь развитием анемии хронических заболеваний, так и снижением синтеза, и приводить к синдрому дисметаболической перегрузки железом. Ввиду сложного механизма регуляции гепсидина, направленность

изменения продукции данного пептида и, соответственно, развитие дисметаболической перегрузки железом или анемии, у пациентов с сахарным диабетом остаются непредсказуемыми и в целом не имеют прямой зависимости ни от длительности заболевания, ни от наличия и степени прогрессирования его осложнений. Этот факт оставляет нерешенным вопрос возможности использования гепсидина в диагностике нарушений феррокинетики у пациентов с сахарным диабетом. Стоит отметить, что ни в России, ни за рубежом на сегодняшний день не представлено клинических рекомендаций по диагностике нарушений обмена железа у пациентов с сахарным диабетом, не существует алгоритма дифференциальной диагностики анемического синдрома для данной когорты больных. 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. В качестве основных параметров дифференциальной диагностики анемии хронических заболеваний и железодефицитной анемии считаются содержание железа сыворотки и концентрация ферритина. При этом 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 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 и железодефицитной анемии, которые довольно часто встречаются у пациентов с сахарным диабетом, с учетом высокой распространенности в данной когорте больных хронической болезни почек, 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 анемии хронических заболеваний и железодефицитной анемии в данной когорте пациентов. Несмотря на то, что вопрос изучения феррокинетики у лиц с нарушениями углеводного обмена является актуальным, работ, посвященных исследованию взаимосвязей между метаболическими параметрами, показателями воспалительного

статуса и состоянием обмена железа при сахарном диабете недостаточно. Таким образом, работа Мусиной Н.Н. актуальна, соответствует современным тенденциям развития персонализированной медицины.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Работа представляет собой одномоментное наблюдательное одноцентровое исследование, сравнительное, контролируемое, выполненное на достаточной выборке пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов (163 человека). В работе четко сформулированы критерии включения/исключения в исследование, представлен дизайн, методы оценки исследуемых показателей. Работа выполнена с применением самых современных методов обследования и научного поиска.

Исследование проводилось на базе эндокринологической клиники Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томска. Лабораторный блок обследования проводился на базе Централизованной клинко-диагностической лаборатории «Сибирского государственного медицинского университета». Всем пациентам проведен полный комплекс клинического обследования, соответствующий современным стандартам.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов диссертационной работы базируется на достаточном количестве обследованных лиц, предварительно рассчитанном с помощью статистических методов, обоснованном применении принципов планирования исследования, методов исследования и анализа полученных данных.

Выбор статистических методов соответствует стоящим перед исследователем задачам. Сформулированные автором выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам исследования и полностью отражают полученные результаты. Обоснованность полученных результатов подтверждается уровнем и объемом публикаций.

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. Содержание диссертации соответствует содержанию опубликованных работ. Полученные результаты апробированы в виде докладов на VIII (XXVI)

национальном конгрессе эндокринологов с международным участием "Персонализированная медицина и практическое здравоохранение", 2019 г., а также Всероссийской конференции «Фундаментальные исследования в эндокринологии: современная стратегия развития и технологии персонализированной медицины», 2020 г.

Научная новизна полученных результатов и научных положений, выносимых на защиту

В результате исследования актуализированы данные о распространенности и структуре нарушений обмена железа в когорте пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов. Показано, что у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов развитие нарушений обмена железа в целом (анемия хронических заболеваний, железодефицитная анемия, латентный дефицит железа, синдром перегрузки железом) регистрируется с высокой, но сопоставимой частотой: в 54,9 % и 51,2 % случаев соответственно. В структуре нарушений обмена железа при сахарном диабете преобладает латентный дефицит железа (28,1 %), с меньшей частотой встречается анемия (21,5 %), значительно реже – синдром дисметаболической перегрузки железом (3,0 %), при этом существенных различий в структуре нарушений обмена железа при сахарном диабете 1 и 2 типов не выявляется.

Впервые проведена комплексная оценка состояния обмена железа у пациентов сахарным диабетом – изучены основные гематологические и биохимические показатели феррокинетики. В результате данной оценки показано, что значимое влияние на развитие нарушения обмена железа и его тип при сахарном диабете оказывают тип воспалительного ответа, тип дислипидемии и развитие диабетической нефропатии (альбуминурии и снижения скорости клубочковой фильтрации). Установлено, что для пациентов с сахарным диабетом 1 типа, имеющих менее атерогенный липидный профиль (Ia тип) характерен фенотип аутоиммунного, генетически детерминированного воспалительного ответа с повышением концентрации ФНО- α в сыворотке крови, а для лиц с сахарным диабетом 2 типа и более атерогенным профилем дислипидемии (IIb тип) - фенотип локальной воспалительной мезенхимальной реакции печени, с повышением острофазных белков, имеющих преимущественно печеночное происхождение (С-реактивный белок, ферритин), а также повышение неспецифических параметров воспаления (скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и количества лейкоцитов).

В диссертационной работе впервые дана оценка информативности классических параметров дифференциальной диагностики железодефицитной анемии и анемии хронических заболеваний для когорты пациентов с сахарным

диабетом 1 и 2 типа. Показано, что классические параметры дифференциальной диагностики анемического синдрома – содержание железа сыворотки и концентрация ферритина – обладают низкой информативностью у пациентов с сахарным диабетом. Установлена высокая информативность таких параметров диагностики железодефицитной анемии и анемии хронических заболеваний, как содержание рТФР и индекс рТФР/logФерритин в когорте больных сахарным диабетом. Для указанных параметров рассчитан диагностический порог, отличный от такового для общей популяции: рТФР 1,42 нг/мл (в сравнении с 2,9 нг/мл для общей популяции), индекс рТФР/logФерритин 1,48 (в сравнении с 2,0 для общей популяции). Предложены новые перспективные маркеры дифференциальной диагностики типов анемии у пациентов с сахарным диабетом: СОЭ, количество лейкоцитов и уровень микроальбуминурии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные данные о частоте развития и структуре нарушений обмена железа при сахарном диабете могут быть использованы для дальнейших российских и международных аналитических исследований распространенности анемии.

Теоретическую значимость представляет сформулированная гипотеза о том, что вклад в формирование нарушений обмена железа при сахарном диабете вносят хроническое низкоинтенсивное воспаление, атерогенный тип дислипидемии и развитие диабетической нефропатии (альбуминурии и снижения СКФ). Полученные фундаментальные знания открывают перспективу разработки новых стратегий диагностики и превентивных стратегий в отношении анемического синдрома у пациентов с сахарным диабетом.

Практическую значимость представляет разработанный алгоритм дифференциальной диагностики анемии хронических болезней и железодефицитной анемии у лиц с сахарным диабетом 1 и 2 типов. Представленный алгоритм может использоваться врачами стационаров терапевтического и эндокринологического профилей.

Степень разработанности темы исследования

Согласно результатам предыдущих исследований, распространенность анемического синдрома у лиц с нарушениями углеводного обмена значительно варьирует, что связано, как правило, с неоднородностью обследованных групп пациентов (по типу сахарного диабета, наличию и стадии хронической болезни почек), а также применением различных критериев диагностики и дифференциальной диагностики анемии. Работы отечественных авторов указывают

на то, что анемия, независимо от ее типа, у пациентов с сахарным диабетом выявляется с частотой от 22,6 % до 41,6 %. В работах зарубежных коллег частота анемии варьировала от 20,1 % до 82,0 %. При этом практически все предыдущие исследования проведены в когортах пациентов, страдающих либо 1, либо 2 типами сахарного диабета, и не позволяют оценить частоту анемического синдрома в сравнительном аспекте.

В качестве основного фактора развития анемического синдрома при сахарном диабете традиционного рассматривается диабетическая нефропатия, выраженность которой нарастает по мере прогрессирования хронической болезни почек. Механизм развития нефрогенной анемии считается хорошо изученным и обусловленным нарушением продукции эндогенного эритропоэтина. В отечественной литературе обсуждаются потенциальные причины раннего, до развития хронической болезни почек, снижения уровня эритропоэтина у больных сахарным диабетом. В частности, отмечается, что воспаление и гиперпродукция цитокинов способны оказывать прямое ингибирующее влияние на синтез эритропоэтина и приводить к развитию анемии еще до появления клинических признаков диабетической нефропатии. По данным предыдущих исследований показано, что ведущую роль в регуляции метаболизма железа играет гепсидин. При этом у пациентов с сахарным диабетом изменения в продукции данного пептида могут быть разнонаправленными и сопровождаться как развитием анемии, так и формированием перегрузки железом. Использование гепсидина в качестве диагностического маркера, с одной стороны, представляется весьма перспективным, ввиду его главной роли в патогенезе анемии хронических заболеваний, с другой стороны – сомнительным, с учетом сложного механизма регуляции, особенно у лиц с патологией углеводного обмена.

Оценка содержания и завершенности диссертации

Диссертационная работа выполнена в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11-2011, изложена на 147 страницах печатного текста, включает введение, обзор литературы, главу, описывающую материалы и методы исследования, главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Текст иллюстрирован 53 таблицами, 33 рисунками. Список литературы включает 185 источников, в том числе 39 российских и 146 иностранных.

Во введении автор обосновывает актуальность работы, формулирует цель и задачи исследования, характеризует научную новизну, теоретическую и практическую значимость, положения, выносимые на защиту.

Глава 1. Обзор литературы, написан с учетом современных данных по представленной теме. Представлены и проанализированы 126 литературных источников, в основном работы последних лет. В главе проведен анализ современных данных, включающий данные о распространенности анемии в когорте пациентов, страдающих сахарным диабетом, отдельные данные отечественной и зарубежной литературы о структуре анемического синдром у пациентов с нарушением углеводного обмена, данные об известных патогенетических аспектах развития анемии и синдрома перегрузки железом при сахарном диабете, а также известные алгоритмы диагностики и дифференциальной диагностики анемии хронических заболеваний, железодефицитной анемии и синдрома дисметаболической перегрузки железом, разработанные для общей популяции.

В главе 2 «Материалы и методы», представлен дизайн исследования, объёмы выборок, методы исследования. Объем лабораторных и инструментальных методов, используемых в диссертации, является полным и современным. Автор корректно использовал параметрические или непараметрические статистические методы для оценки полученных результатов. Методологический подход к формированию групп наблюдения, их оценке и математической обработке результатов соответствует современным принципам доказательной медицины.

Глава 3 посвящена результатам исследования.

В разделе 3.1 главы 3 представлена клиническая и лабораторная характеристика включенных в исследование пациентов с позиции основных параметров состояния углеводного обмена, наличия и степени выраженности осложнений сахарного диабета (для основных групп), а также наличия ассоциированных клинических состояний.

Раздел 3.2 главы 3 посвящен сравнительной характеристике состояния обмена железа и воспалительного статуса у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа. В разделе дана оценка особенностей типов воспалительного ответа в зависимости от типа сахарного диабета, рассматривается изменение характера и степени выраженности воспаления в зависимости от наличия и стадии диабетической нефропатии. Показано, что для сахарного диабета 2 типа характерен фенотип локальной воспалительной мезенхимальной реакции печени с повышением острофазных белков, имеющих преимущественно печеночное происхождение (С-реактивный белок, ферритин), а для сахарного диабета 1 типа – фенотип аутоиммунного, генетически детерминированного воспалительного ответа с повышением концентрации ФНО- α .

Раздел 3.3 главы 3 отражает результаты исследования частоты и структуры нарушений феррокинетики в сравнительном аспекте – при сахарном диабете 1 и 2

типа, а также в зависимости от наличия диабетической нефропатии (микроальбуминурия, снижении СКФ). Показано, что сахарный диабет с высокой частотой сопровождается развитием нарушений обмена железа, в структуре которых преобладает латентный дефицит железа, а железодефицитная анемия и анемия хронических заболеваний встречаются с сопоставимой частотой у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа.

В разделе 3.4 главы 3 представлены результаты оценки параметров воспалительного статуса и метаболического контроля у пациентов с различными нарушениями обмена железа на фоне сахарного диабета. Показано, что анемия хронических заболеваний, развивающаяся у лиц с сахарным диабетом, сопровождается значимым повышением таких параметров воспаления как СОЭ, С-реактивный белок, количество лейкоцитов и гепсидин. Также установлено, что пациенты с сахарным диабетом и анемия хронических заболеваний имеют значительно более высокую микроальбуминурию и более низкую СКФ – как в сравнении с лицами без анемии, так и в сравнении с пациентами с латентным дефицитом железа и пациентами с железодефицитной анемией.

В разделе 3.5. главы 3 особое внимание уделено исследованию состояния обмена железа и параметров хронического воспаления в зависимости от липидного профиля. Показано, что анемия хронических заболеваний у пациентов с сахарным диабетом характеризуется более атерогенным типом дислипидемии, чем железодефицитная анемия, и сопровождается относительным повышением содержания общего холестерина и триглицеридов.

Раздел 3.6 главы 3 отражает результаты корреляционного анализа, направленного, на установление взаимосвязей между параметрами метаболического контроля, показателями обмена железа и маркерами хронического воспаления. Установлено, что ведущими механизмами развития нарушений феррокинетики при сахарном диабете независимо от его типа являются диабетическая нефропатия (микроальбуминурия, снижение СКФ) и состояние хронического субклинического воспаления, что подтверждается результатами сравнительного анализа, а также – наличием отрицательной корреляционной связи между параметрами воспаления (СОЭ, количество лейкоцитов) и СКФ, уровнями гемоглобина, гематокрита и количеством эритроцитов крови.

Раздел 3.7 главы 3 посвящен оценке информативности классических и новых маркеров дифференциальной диагностики анемического синдрома применимо к когорте пациентов, страдающих сахарным диабетом. Установлено, что у пациентов с сахарным диабетом, как 1, так и 2 типа классические диагностические маркеры – железо и ферритин сыворотки – обладают низкой информативностью в диагностике

анемии хронических заболеваний ввиду сложного характера регуляции данных параметров феррокинетики в условиях нарушений углеводного обмена и хронического воспаления низкой интенсивности. Высокую диагностическую ценность в диагностике анемии хронических заболеваний при сахарном диабете, согласно результатам, имеют СОЭ, количество лейкоцитов и уровень микроальбуминурии, что позволяет предложить их в качестве дополнительных маркеров в дифференциальной диагностике анемического синдрома при сахарном диабете.

Глава 4 «Обсуждение результатов», подробная, полная, с подробным анализом полученных результатов и аргументированными ответами на поставленные в исследовании задачи.

Диссертация заканчивается выводами и практическими рекомендациями. Выводы работы логически вытекают из поставленных задач и отражают суть полученных результатов.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат изложен на 22 страницах, где отражены основные этапы работы, результаты и выводы. Содержание автореферата в целом соответствует рукописи диссертационной работы.

По содержанию диссертации нет замечаний принципиального характера.

В порядке дискуссии, хотелось бы задать диссертанту следующие вопросы:

1) Учитывались ли в работе: профессиональные вредности, заболевания желудочно-кишечного тракта, гинекологический анамнез у обследованных?

2) Почему при формировании группы контроля (здоровые) в критерии исключения не внесен латентный дефицит железа?

3) Полученные в исследовании результаты по частоте и структуре нарушений обмена железа при сахарном диабете, можно ли транслировать на всю популяцию пациентов с сахарным диабетом, учитывая, что набор осуществлен в условиях стационарной помощи?

4) Какой механизм анемии хронических заболеваний у больных сахарным диабетом может быть, если выявлено (таблица 29), что ферритин (81,4%) в норме, СРБ снижен, СОЭ повышено, а рТФР- повышен незначительно?

5) Почему так важно дифференцировать железодефицитную анемию и анемию хронических заболеваний у больных сахарным диабетом? Будет ли выявление типа анемии отражаться на лечении больных?

Высказанные замечания и вопросы не умаляют достоинств диссертационного исследования и не влияют на общую положительную оценку работы.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Мусиной Надежды Нурлановны «Взаимосвязь нарушений феррокинетики и метаболических изменений при сахарном диабете» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи - оценки 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, имеющей существенное значение в эндокринологии.

Работа по своей актуальности, методическому обеспечению, новизне и ценности полученных результатов полностью отвечает требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Мусина Надежда Нурлановна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.19. - эндокринология.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО "Тюменский ГМУ" Минздрава России), профессор, доктор медицинских наук (14.01.02 – Эндокринология)

Суплотова Людмила Александровна

Подпись доктора медицинских наук, профессора Л.А. Суплотовой заверяю:
Ученый секретарь ФГБОУ ВО "Тюменский ГМУ" Минздрава России

К.м.н., доцент

Дата: «18» октября 2021 г.



Платицина С.В.

Контактная информация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО "Тюменский ГМУ" Минздрава России)

Адрес: 625023, Российская Федерация, Тюменская область, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54
Тел.: (3452) 20-21-97 E-mail: tgmu@tyumsmu.ru Web: <https://www.tyumsmu.ru/>