

## **ОТЗЫВ**

### **официального оппонента**

**доктора медицинских наук, профессора Валеевой Фариды Вадатовны на диссертационную работу 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**

#### **Актуальность темы диссертационного исследования.**

Общепризнано, что сахарный диабет относится к неинфекционным заболеваниям, имеющим эпидемический характер роста. В последние годы широко обсуждается вопрос роли метаболических нарушений, формирующихся на фоне хронической гипергликемии, в развитии патологии обмена железа. Известно, что частым, но не всегда своевременно диагностируемым осложнением сахарного диабета является анемия, при этом тип анемии (железодефицитная или хронических заболеваний) не всегда обсуждается. Основным фактором риска развития анемического синдрома при сахарном диабете традиционно считается диабетическая нефропатия. В то же время, рядом работ показано, что у пациентов с сахарным диабетом без хронической болезни почек также регистрируется анемия. В качестве потенциальных причин раннего, до формирования нефропатии, развития анемического синдрома у пациентов с сахарным диабетом рассматриваются хроническое низкоинтенсивное воспаление и нарушение продукции основного регулятора обмена железа – гепсидина. Оценка уровня гепсидина предлагается в качестве одного из критериев дифференциальной диагностики между железодефицитной анемией и анемией хронических заболеваний, однако работ, направленных на установление конкретного диагностического порога данного маркера, не представлено. На сегодняшний день в клинической практике в качестве основных параметров дифференциальной диагностики типов анемии используются содержание железа сыворотки и концентрация ферритина. При этом роль ферритина в острофазовом ответе существенно ограничивает его диагностическую ценность для когорты больных сахарным диабетом. Это значительно затрудняет диагностику нарушений феррокинетики у пациентов с сахарным диабетом и оставляет спорным вопрос эффективности использования общепопуляционных пороговых значений классических диагностических маркеров анемии хронических заболеваний и железодефицитной. Таким образом, работа Мусиной Н.Н., посвященная исследованию взаимосвязей между метаболическими параметрами, показателями воспалительного статуса и состоянием обмена железа при сахарном диабете, актуальна и соответствует современным тенденциям развития персонализированной медицины.

### **Научная новизна исследования**

Результаты диссертационного исследования уточняют данные о частоте развития и структуре нарушений обмена железа в когорте пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов. Для пациентов с сахарным диабетом установлена высокая распространенность нарушений обмена железа в целом (анемия хронических заболеваний, железодефицитная анемия, латентный дефицит железа, синдром перегрузки железом): 54,9 % и 51,2 % случаев при 1 и 2 типах сахарного диабета соответственно. Показано, что в структуре нарушений феррокинетики 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.

В ходе диссертационной работе в сравнительном аспекте исследовано состояние параметров воспаления - СОЭ, высокочувствительный СРБ, ФНО- $\alpha$  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 для когорты пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа дана оценка информативности параметров дифференциальной диагностики железодефицитной анемии и анемии хронических заболеваний. Показано, что при сахарном диабете классические параметры дифференциальной диагностики анемического синдрома – содержание железа сыворотки и концентрация ферритина – обладают низкой информативностью. Установлен диагностический порог для таких параметров диагностики железодефицитной анемии и анемии хронических заболеваний, как содержание рТФР и индекс рТФР/logФерритин в когорте больных сахарным диабетом: 1,42 нг/мл для рТФР (в сравнении с 2,9 нг/мл для общей популяции), 1,48 для индекса рТФР/logФерритин (в сравнении с 2,0 для общей популяции). Также в результате исследования предложены новые маркеры дифференциальной диагностики типов анемии, обладающие высокой информативностью у пациентов с сахарным диабетом: СОЭ, количество лейкоцитов и уровень микроальбуминурии.

### **Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов**

Полученные в диссертационной работе результаты имеют большое значение для науки и практики. Они расширяют и дополняют данные о роли хронического низкоинтенсивного воспаления, дислипидемии и диабетической нефропатии (альбуминурии и снижения СКФ) в формировании нарушений обмена железа при сахарном диабете.

Полученные данные о частоте развития нарушений феррокинетики при сахарном диабете могут быть использованы для дальнейших российских и

международных аналитических исследований распространенности анемии в этой когорте.

Несомненной практической значимостью обладает предложенный автором диссертационного исследования алгоритм дифференциальной диагностики анемии хронических болезней и железодефицитной анемии, разработанный для когорты с сахарным диабетом 1 и 2 типов. Данный алгоритм может использоваться в клинической работе стационаров терапевтического и эндокринологического профилей.

### **Степень разработанности темы исследования**

Результаты предыдущих российских и зарубежных исследований показывают, что распространенность анемического синдрома у пациентов с сахарным диабетом значительно варьирует - от 20,1 % до 82,0 %. Стоит отметить неоднородность обследованных ранее групп пациентов - по типу сахарного диабета, наличию и стадии хронической болезни почек, в связи с чем оценить частоту анемического синдрома в сравнительном аспекте достаточно проблематично.

Существующие работы указывают на наличие сложных патогенетических взаимосвязей между метаболическими параметрами, наличием хронического низкоинтенсивного воспаления и состоянием обмена железа при сахарном диабете. Отмечается, что в регуляции метаболизма железа ведущую роль 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. Диагностическая ценность гепсидина в диагностике анемического синдрома, с одной стороны, представляется весьма перспективной, ввиду главной роли этого маркера в патогенезе анемии хронических заболеваний, с другой стороны – сомнительна, учитывая сложный механизм регуляции у лиц с патологией углеводного обмена.

### **Оценка содержания диссертации и ее завершенности**

Диссертационная работа выполнена в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11-2011, представлена на 147 страницах машинописного текста, включает введение, обзор литературы, главу, описывающую материалы и методы исследования, главу собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Текст диссертации иллюстрирован 53 таблицами, 33 рисунками. Список литературы содержит 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.

Первая глава содержит анализ современных данных о распространенности анемии в когорте пациентов, страдающих сахарным диабетом, отдельные данные о структуре анемического синдрома 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 анемии хронических заболеваний, железодефицитной анемии и синдрома дисметаболической перегрузки железом, применимые для общей популяции.

Во второй главе «Материалы и методы», представлены этапы и дизайн исследования, объёмы выборок, критерии включения и исключения участников. Объем лабораторных и инструментальных методов, используемых в диссертации, является полным и современным. Автором корректно выбраны статистические методы для оценки полученных результатов. Методологический подход к формированию групп наблюдения, их оценке и математической обработке результатов соответствует современным принципам доказательной медицины.

В разделах третьей главы отражены результаты исследования.

В разделе 3.1 главы 3 представлена клиническая и лабораторная характеристика пациентов с позиций 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 воспалительного статуса и состояния феррокинетики у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа. В разделе обсуждаются особенности вариантов воспалительного ответа в зависимости от типа сахарного диабета, рассматривается изменение характера и степени выраженности воспаления в зависимости от наличия и стадии диабетической нефропатии.

В разделе 3.3 главы 3 представлены результаты анализа частоты и структуры нарушений обмена железа в сравнительном аспекте – при сахарном диабете 1 и 2 типа, а также в зависимости от наличия и стадии диабетической нефропатии.

Раздел 3.4 главы 3 отражает результаты сравнительной оценки параметров воспалительного статуса у пациентов с сахарным диабетом в зависимости от наличия и типа нарушения обмена железа. Результаты раздела показывают, 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.

Раздел 3.5. главы 3 посвящен оценке роли дислипидемии и ее типа в формировании воспалительного статуса и анемии при сахарном диабете. Установлено, что при сахарном диабете анемия хронических заболеваний характеризуется более атерогенным типом дислипидемии, в сравнении с железодефицитной анемией.

В разделе 3.6 главы 3 представлены результаты корреляционного анализа, свидетельствующие о том, что основными механизмами развития нарушений феррокинетики при сахарном диабете, независимо от его типа, являются диабетической нефропатия (микроальбуминурия, снижение СКФ) и состояние хронического низкоинтенсивного воспаления.

В разделе 3.7 главы 3 на основании результатов ROC-анализа дана оценка информативности классических параметров дифференциальной диагностики

анемического синдрома применимо к когорте пациентов, страдающих сахарным диабетом. Установлено, что у пациентов с сахарным диабетом железо и ферритин сыворотки обладают низкой информативностью в диагностике анемии хронических заболеваний. В качестве новых перспективных маркеров дифференциальной диагностики типов анемии при сахарном диабете предложены СОЭ, количество лейкоцитов и уровень микроальбуминурии.

Четвертая глава «Обсуждение результатов» содержит подробный анализ полученных результатов и аргументированные ответы на поставленные в исследовании задачи.

Выводы и практические рекомендации сформулированы конкретно, соответствуют задачам исследования и отражают суть полученных результатов.

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

По теме работы диссертантом в соавторстве опубликовано 7 работ, 6 из которых – 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 опубликованных работ соответствует содержанию диссертации.

Полученные результаты представлены в виде докладов на VIII (XXVI) национальном конгрессе эндокринологов с международным участием "Персонализированная медицина и практическое здравоохранение", 2019 г., и на Всероссийской конференции «Фундаментальные исследования в эндокринологии: современная стратегия развития и технологии персонализированной медицины», 2020 г.

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

#### **Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации**

Личный вклад диссертанта состоит в непосредственном участии в разработке дизайна исследования. Автором лично проведено включение в исследование всех пациентов, их клинический осмотр и сбор анамнестических данных, автором создана база данных, выполнен статистический анализ и проанализированы полученные результаты. По результатам исследования диссертантом в соавторстве написаны и опубликованы печатные работы в журналах, рекомендованных перечнем ВАК.

#### **Соответствие работы паспорту специальности**

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с паспортом научной специальности 3.1.19 – «Эндокринология». Области исследования соответствуют пункту 2 «Механизмы эндокринной регуляции и координации

основных процессов жизнедеятельности; основные принципы функционирования эндокринной системы и действия гормонов в норме и при различных патологических состояниях» и пункту 4 «Этиология и патогенез эндокринных заболеваний, клинические проявления, методы диагностики заболеваний эндокринной системы с использованием клинических, лабораторных, инструментальных и других методов исследования, дифференциальная диагностика различных форм нарушения гормональной регуляции» специальности «Эндокринология».

**В качестве дискуссии хотелось бы уточнить несколько вопросов:**

1. Как установленная в ходе собственного исследования частота развития анемического синдрома у пациентов с сахарным диабетом соотносится с представленными в литературе данными? Если есть принципиальные различия, с чем это может быть связано?
2. В результате оценки частоты развития нарушений обмена железа, выделена небольшая группа пациентов с синдромом дисметаболической перегрузки железом. Какие критерии диагностики синдрома использованы? Чем может быть обусловлен небольшой объем выделенной группы?
3. Проводилась ли оценка взаимосвязи между развитием таких специфических осложнений сахарного диабета, как ретинопатия и нейропатия, состоянием воспалительного статуса и обмена железа?
4. Каково место гепсидина в вашем диагностическом алгоритме анемии хронических заболеваний и железodefицитной анемии у исследуемой категории больных?

**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 - исследования взаимного влияния метаболических изменений, хронического воспаления низкой интенсивности и нарушений феррокинетики при сахарном диабете 1 и 2 типов, необходимого для оптимизации алгоритма дифференциальной диагностики патологии обмена железа в данной когорте больных. Решение данной задачи имеет существенное значение для развития 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:**

Заведующая кафедрой эндокринологии  
ФГБОУ ВО "Казанский государственный  
медицинский университет" Министерства  
здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России),  
доктор медицинских наук  
(14.01.02 – Эндокринология),  
профессор

**Фарида Вадутовна Валеева**

Подпись доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой  
эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России Ф.В.  
Валеевой  
заверяю:

Проректор  
Федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Казанский государственный  
медицинский университет» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации,  
д.м.н., профессор



**Диана Ильдаровна Абдулганиева**  
М.П.

Дата: «11» октябрь 2021 г.

**Контактная информация:**

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

Адрес: 420012, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Тел.: 8 (843) 236-06-52

E-mail: rector@kazangmu.ru

Web: [https:// www.kazangmu.ru/](https://www.kazangmu.ru/)