

## ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора  
Болотовой Елены Валентиновны о диссертационной работе Берстневой  
Светланы Вячеславовны на тему «Клинико-метаболические аспекты,  
частота и факторы риска коморбидной патологии: хронической болезни  
почек при сахарном диабете 2 типа в сочетании с гипотиреозом»,  
представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук  
по специальности 3.1.18. Внутренние болезни**

### **Актуальность диссертационной работы**

Проблема коморбидности в настоящее время является актуальной для современной медицины. Сопутствующие заболевания оказывают влияние на клиническую симптоматику, способствуют развитию осложнений основного заболевания, создают проблемы для рациональной фармакотерапии. У лиц с сочетанной патологией прогрессивно увеличивается трехлетняя смертность, при наличии двух и более заболеваний она достигает 80% и более. Известно, что количество коморбидных состояний повышается с возрастом: более чем у 50% пожилых пациентов встречается три и более хронических заболевания.

Хроническая болезнь почек (ХБП) является значимой медико-социальной проблемой в связи с высоким ростом заболеваемости и смертности. Известно, что одной из основных причин развития ХБП является сахарный диабет (СД). Наличие СД 2 типа увеличивает риск развития ХБП более, чем в 2,5 раза, а риск смерти из-за почечной патологии – в 3 раза. По данным Регистра СД в Российской Федерации за 2010-2022г.г. частота ХБП при СД 2 типа увеличилась более, чем в 3,5 раза и составила 27%.

Согласно литературным данным, сопутствующий гипотиреоз (как манифестный, так и субклинический) увеличивает частоту ХБП у пациентов с СД. В настоящее время установлено, что гормоны щитовидной железы играют важную роль в функционировании почек, воздействуя на почечную функцию через преренальные и ренальные механизмы и оказывая влияние на сердечно-сосудистую систему и кровоснабжение почки, скорость клубочковой фильтрации, канальцевую секрецию и процессы реабсорбции.

Вместе с тем, в современной литературе имеется небольшое количество публикаций о механизмах развития и прогрессирования ХБП у пациентов с СД в сочетании с гипотиреозом. Недостаточно изучены кардиоренальные взаимоотношения при диабетической нефропатии и гипофункции ЩЖ, не определены возможности использования новых маркеров раннего повреждения почек при указанной коморбидной патологии, не проведена комплексная оценка влияния метаболических, гемодинамических факторов, эндотелиальной дисфункции на темпы прогрессирования ХБП при СД 2 типа в сочетании с гипотиреозом.

В связи с изложенным, диссертационная работа Берстневой Светланы Вячеславовны, посвященная изучению клинико-метаболических аспектов, частоте и факторам риска коморбидной патологии: ХБП при СД 2 типа в сочетании с гипофункцией щитовидной железы, представляется весьма актуальной и своевременной.

#### **Научная новизна исследования и полученных результатов**

Учитывая актуальность и недостаточную разработанность проблемы, научная новизна диссертационного исследования Берстневой С.В. не вызывает сомнений.

В данной работе уточнена частота и структура дисфункции щитовидной железы при СД 1 и 2 типа, а также распространенность разных форм ХБП при СД 2 типа в сочетании с гипотиреозом.

Впервые выполнена комплексная оценка прогностической значимости метаболических, гемодинамических факторов риска ХБП, а также параметров тиреоидного гормонального спектра для определения риска формирования разных фенотипов ХБП (классической альбуминурической диабетической нефропатии и нормоальбуминурической ХБП) при коморбидной патологии – СД 2 типа в сочетании с первичным гипотиреозом.

Автором впервые исследованы изменения уровня цистатина С при ХБП у пациентов с СД 2 типа в сочетании с гипотиреозом, выявлены проблемы при

использовании цистатина С в качестве маркера ранней диагностики функциональной патологии почек при гипофункции щитовидной железы.

Впервые проведена комплексная оценка индекса коморбидности и параметров качества жизни у пациентов с указанной коморбидной патологией, сформулированы рекомендации по скринингу тиреоидной дисфункции у пациентов с СД 2 типа.

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

Диссертационная работа Берстневой С.В. выполнена на современном научном уровне. Достоверность и обоснованность научных положений и выводов обеспечивается достаточным количеством клинических наблюдений, использованием комплекса современных диагностических методов. Достоверность полученных результатов и степень взаимосвязи между изучаемыми показателями определяются глубоким анализом полученных данных. Дизайн исследования позволяет достичь цели и решения поставленных задач. Статистическая обработка данных проведена корректно. Выводы и практические рекомендации диссертационного исследования обоснованы, соответствуют поставленным задачам, вытекают из содержания работы, отражают основные результаты работы, достоверность которых подтверждается соблюдением основных принципов доказательной медицины.

Основные результаты диссертационной работы были представлены на научных и научно-практических конференциях различного уровня.

### **Внедрение результатов в практику**

Результаты исследования внедрены в практику работы терапевтического и эндокринологического отделений ГБУ РО «Областная клиническая больница» г. Рязани, нефрологического отделения «Городской клинической больницы № 11» г. Рязани и используются в учебном процессе на кафедре факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша, кафедре поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики, кафедре внутренних болезней федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Автором с соавторами получен патент на изобретение «Способ прогнозирования риска развития инфаркта миокарда у пациентов с коморбидной патологией – сахарным диабетом 2 типа, хронической болезнью почек и гипофункцией щитовидной железы», регистрационный № 2022128315 от 28.08.2023.

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

Проведенное Берстневой С.В. исследование представляет несомненный интерес для науки и практического здравоохранения.

Полученные данные о предикторах ХБП при коморбидной патологии расширяют знания о влиянии гипофункции щитовидной железы на патогенетические механизмы формирования ХБП у пациентов с СД 2 типа – такие, как инсулинорезистентность, ожирение, анемия, эндотелиальная дисфункция и другие.

Результаты, полученные в настоящем исследовании, позволят повысить эффективность мониторинга пациентов с ХБП, кардиоренальным синдромом при СД 2 типа в сочетании с гипотиреозом.

Опыт применения препарата класса инкретинов, ингибитора ДПП-4 алоглиптина показал его эффективность в улучшении показателей углеводного, липидного обмена, функциональной активности  $\beta$ -клеток, эндотелий-зависимой вазодилатации, снижении активности интраабдоминальной жировой ткани, что позволяет рекомендовать препарат в составе комбинированной сахароснижающей терапии при СД 2 типа и ХБП в сочетании с гипотиреозом.

Исследование выполнено на современном научно-методическом уровне и имеет важное практическое значение для решения актуальных задач ведения пациентов с изученной коморбидной патологией. Результаты работы могут использоваться в клинической практике врачами различных специальностей терапевтического профиля.

## Содержание, завершенность и оформление работы

Диссертационная работа Берстневой С.В., изложенная на 366 страницах машинописного текста, написана по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, семи глав результатов собственных исследований, их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы, включающего 559 публикаций, в том числе, 173 отечественных и 386 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 51 таблицей и 101 рисунком.

Во **Введении** грамотно обоснованы актуальность и степень разработанности выбранной темы исследования, научная новизна и практическая значимость работы, сформулированы цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту.

В главе **Обзор литературы** представлен подробный анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой теме, свидетельствующий о том, что автор хорошо ориентируется в вопросах по выбранной им проблеме. Подробно представлены аспекты коморбидности ХБП, СД 2 типа и первичного гипотиреоза, отмечена гетерогенность диабетической нефропатии, проанализированы факторы риска, особенности кардиоренальных взаимоотношений, современные терапевтические рекомендации. Вместе с тем, автор объективно указывает на недостаточность степени разработанности данной тематики, что определяет актуальность настоящего исследования.

Глава **Материалы и методы** содержит описание дизайна и методологии исследования, включает характеристику этапов исследования, принципы формирования исследуемой когорты и используемые методы (включая молекулярно-генетические, исследование сосудодвигательной и синтетической функции эндотелия, определение толщины интраабдоминальной жировой ткани и активности адипокинов и цитокинов). Используемые автором способы обработки статистического материала соответствуют современным методам математической статистики и характеру проведенного исследования.

В **третьей** главе при изучении ряда эпидемиологических аспектов продемонстрирована высокая частота гипотиреоза у пациентов с СД 2 типа, повышение частоты ХБП при СД 2 типа в сочетании с гипофункцией щитовидной железы в сравнении с пациентами без тиреоидной патологии. Отмечено, что при коморбидной патологии нормоальбуминурический вариант ХБП выявляется в 2 раза чаще классической альбуминурической диабетической нефропатии.

В **четвертой** главе подробно проанализированы факторы риска ХБП при СД 2 типа в сочетании с гипотиреозом, показано, что ассоциированные с гипотиреозом состояния (дислипидемия, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция) оказывают дополнительное отрицательное влияние и синергично повышают риск развития и прогрессирования разных фенотипов ХБП у пациентов с СД 2 типа и гипофункцией щитовидной железы. Здесь же представлены результаты изучения генетических аспектов диабетической нефропатии, выявлена ассоциация полиморфных маркеров гена ангиотензин-превращающего фермента (*I/D* гена *ACE*) и гена эндотелиальной синтазы NO (*T-786C* гена *eNOS3*) с формированием диабетической нефропатии при указанной патологии.

В **пятой** главе, при изучении роли ожирения в развитии ХБП, автором показано, что снижение функции почек и прогрессирование альбуминурии при СД 2 типа в сочетании с гипотиреозом ассоциировано с наличием и степенью ожирения, толщиной и гормональной активностью интраабдоминальной жировой ткани.

В **шестой** главе на основании анализа частоты сердечно-сосудистой патологии и кардиоренальных взаимоотношений автор убедительно доказывает, что наличие сопутствующего гипотиреоза у пациентов с СД 2 типа способствует увеличению частоты кардиоваскулярной патологии, при этом наибольшая ассоциация сердечно-сосудистой и ренальной патологии отмечается при нормоальбуминурической форме ХБП. Представляет интерес разработанный автором (в соавторстве) метод прогнозирования риска развития

инфаркта миокарда у пациентов с коморбидной патологией – СД 2 типа, ХБП и гипофункцией щитовидной железы (получен патент РФ на изобретение).

В **седьмой** главе представлен анализ изменений параметра цистатина С. Полученные результаты показали целесообразность использования данного показателя для диагностики ранних стадий ХБП при СД 2 типа. Вместе с тем, автором исследования убедительно доказано ограничение его использования у пациентов с сопутствующим гипотиреозом из-за гиподиагностики ХБП, что требует дополнительного изучения.

В **восьмой** главе приводятся данные оценки коморбидности и качества жизни исследуемых пациентов. Установлено, что наличие сопутствующего гипотиреоза и ХБП при СД 2 типа приводит к повышению индекса коморбидности, оказывает значительное отрицательное влияние на качество жизни пациентов с СД 2 типа.

**Девятая** глава посвящена оптимизации медикаментозной терапии у пациентов с диабетическим поражением почек в сочетании с первичным гипотиреозом. Применение препарата класса инкретинов алоглиптина в комбинированной терапии СД 2 типа при ХБП в сочетании с гипофункцией щитовидной железы продемонстрировало его эффективность не только в улучшении показателей углеводного обмена, но и липидного спектра, эндотелий-зависимой вазодилатации, значимого уменьшения толщины интраабдоминального жира, уровня адипокинов (лептина и РАІ-1) и индекса функциональной активности  $\beta$ -клеток (НОМА- $\beta$ ).

Проведенный автором анализ эффективности заместительной терапии гипотиреоза показал уменьшение инсулинорезистентности, улучшение показателей липидного спектра, снижение толщины и гормональной активности интраабдоминальной жировой ткани, а также функционального состояния почек при достижении эутиреоидного состояния у пациентов с СД 2 типа, ХБП и гипофункцией щитовидной железы.

**В Обсуждении и заключении** автор сопоставляет собственные результаты с данными литературы, подводит итоги выполненного исследования, отмечает особенности и новизну собственных результатов.

**Выводы и практические рекомендации** сформулированы конкретно и четко, соответствуют поставленным цели и задачам исследования.

#### **Полнота отражения результатов диссертационной работы в научных изданиях**

По материалам диссертационного исследования автором опубликовано 46 научных работ, отражающих его суть и научно-практическое значение, в том числе, 1 монография, 15 публикаций в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации результатов диссертационных исследований, из них 6 – в изданиях, входящих в международные цитатно-аналитические базы данных Scopus и Web of Science, получен патент на изобретение, внедрено два рационализаторских предложения.

Результаты диссертационного исследования были представлены на конгрессах и научно-практических конференциях регионального, федерального и международного уровней, что предоставило возможность для их дополнительного изучения и практического использования.

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

Автореферат диссертации Берстневой С.В. в полной мере отражает результаты и выводы диссертационного исследования, включает все положения работы и полностью соответствует основным стандартам и требованиям ВАК при Минобрнауки России. Основные результаты исследования систематизированы в виде таблиц и иллюстрированы рисунками, что повышает степень наглядности информации. Текст автореферата написан хорошим литературным языком.

#### **Замечания и вопросы**

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Имеются единичные стилистические и технические недочеты, не влияющие на общую



положительную оценку данной работы. В качестве дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Почему в критерии исключения включен возраст старше 75 лет и ХБП 4-5 стадии?

2. Почему при изучении частоты и возрастно-половых особенностей сочетания СД и гипотиреоза были включены в исследование пациенты с СД 1 типа, хотя работа посвящена изучению СД 2 типа?

3. Выявлены ли какие-либо особенности в распределении генотипов и аллелей исследуемых генов у пациентов с диабетической нефропатией в группах пациентов с СД 2 типа в сочетании с гипотиреозом и с СД 2 типа без патологии щитовидной железы?

4. Как можно объяснить связь ухудшения фильтрационной функции почек с активностью интраабдоминальной жировой ткани у исследуемых пациентов?

### **Заключение**

Диссертация Берстневой Светланы Вячеславовны «Клинико-метаболические аспекты, частота и факторы риска коморбидной патологии: хронической болезни почек при сахарном диабете 2 типа в сочетании с гипотиреозом», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны положения по оптимизации диагностики и ведения пациентов с коморбидной патологией – диабетической болезнью почек в сочетании с гипофункцией щитовидной железы, что решает одну из актуальных научных проблем внутренних болезней и имеет важное медико-социальное значение.

По своей актуальности, методам и объему проведенных исследований, научному содержанию, новизне, достоверности и значимости результатов диссертационная работа Берстневой Светланы Вячеславовны соответствует всем требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в

действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Берстнева Светлана Вячеславовна, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.18. Внутренние болезни.

Официальный оппонент:

профессор кафедры терапии № 1  
факультета повышения квалификации  
и профессиональной переподготовки специалистов  
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор


Болотова Елена Валентиновна

« 15 » апреля 2024 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Болотовой Е.В. заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета  
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России  
доктор философских наук,  
профессор

Ковелина Татьяна Афанасьевна



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России). Почтовый адрес: 350063, Российская Федерация, Краснодарский край, г. Краснодар, ул. имени Митрофана Седина, 4.  
Телефон: +7 (861) 268-36-84. Электронный адрес: [corpus@ksma.ru](mailto:corpus@ksma.ru)  
Официальный сайт: <https://ksma.ru/>