

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук 14.00.03 - Эндокринология (3.1.19) профессора, заведующего кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Минздрава России Демидовой Татьяны Юльевны на диссертационную работу Щукиной Анны Александровны на тему «Клиническое значение определения мочевых биомаркеров подоцитарной дисфункции у больных сахарным диабетом», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по научным специальностям 3.1.32. Нефрология, 3.1.19. Эндокринология.

Актуальность темы

Хроническая болезнь почек (ХБП) - важнейшая современная медико-социальная проблема, для решения которой требуется междисциплинарный подход в реализации ключевых медицинских задач: приоритет ранней диагностики; своевременное назначение терапии, отдаляющей развитие терминальной почечной недостаточности; снижение риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности, ассоциированных с поражением почек.

Распространенность ХБП значительно увеличивается с каждым годом, в первую очередь, за счет когорты пациентов с сахарным диабетом (СД). Скрининг ХБП среди пациентов с СД включает в себя определение альбуминурии и расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Гетерогенность поражения почек, особенно при СД 2 типа, обусловленная множественной сопутствующей патологией (артериальная гипертензия, ожирение, поражение ишемического генеза и т.д.), а также изменение современного «клинического портрета» ХБП при СД, связанное в том числе, с широким применением препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, «маскируют» повышение экскреции альбумина с мочой и значительно снижают диагностическую ценность определения альбуминурии как метода, который до настоящего времени остается пока единственным для раннего выявления ХБП при СД.

В этой связи идентификация новых информативных биомаркеров поражения почек при СД, основанная на более полном понимании молекулярно-клеточных механизмов его развития, приобретает особую значимость с позиций усовершенствования ранней диагностики и формирования групп риска на доклиническом этапе, когда меры активной профилактики по коррекции модифицируемых факторов и своевременная нефропротекция могут предупредить или притормозить темпы снижения СКФ.

Одним из важных звеньев патогенеза ХБП при СД является поражение подоцитов, что сегодня подтверждено многочисленными экспериментальными исследованиями, клинические же работы данного направления пока единичны. Поэтому актуальность диссертационной работы Щукиной А.А., посвященной изучению мочевых биомаркеров подоцитарной дисфункции у больных СД на разных этапах поражения почек, не вызывает сомнения и представляет не только научный, но и практический интерес.

Научная новизна и практическая значимость исследования и полученных результатов

В работе Щукиной А.А. на разной популяции пациентов с СД (СД 1 и 2 типов, разные стадии ХБП, без ХБП), в сравнении со здоровыми лицами, изучена экскреция с мочой разных структурно-функциональных белков подоцитов, ангиогенных и профиброгенных цитокинов, матриксных белков, оценены корреляции этих показателей с клиническими проявлениями ХБП и особенностями течения СД. Полученные клинико-лабораторные корреляции, результаты моно- и многофакторного анализа позволили в клинических условиях подтвердить актуальность подоцитарных механизмов развития ХБП при СД (появление альбуминурии, развитие нефросклероза). Из всего спектра изученных биомаркеров наиболее информативно отражали поражение почек нефрин и коллаген IV типа (ввиду отсутствия данных биопсии почек в качестве достоверного поражения почек считали СКФ ниже 60 мл в минуту). Были рассчитаны диагностические пороговые

концентрации этих биомаркеров в моче, на их основе впервые предложен неинвазивный метод ранней (до развития альбуминурии, и снижения СКФ) диагностики поражения почек при СД. С помощью данного метода была выявлена группа лиц с доклиническими признаками поражения почек даже при непродолжительном течении диабета, данные пациенты характеризовались плохой компенсацией СД и наличием множества традиционных факторов риска ХБП. Впервые экскреция нефрина и коллагена с мочой у пациентов с СД предложена не только для диагностики, но и для прогнозирования течения диабетической болезни почек. Установлены уровни нефрина и коллагена в моче, персистирование которых указывает на риски дальнейшего роста альбуминурии и/или снижения СКФ.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, полнота освещения результатов в печати

В работу Щукиной А.А. «Клиническое значение определения мочевых биомаркеров подоцитарной дисфункции у больных сахарным диабетом» включено достаточное количество пациентов с СД (74 пациента), проведен тщательный клинический анализ, использовались современные лабораторные и инструментальные методы обследования, в том числе для определения уровня цитокинов и подоцитарных белков в моче. Автором использованы адекватные статистические методы. Полученные данные подробно обсуждены, проведен сравнительный анализ собственных данных с результатами ранее проведенных экспериментальных и клинических работ зарубежных и отечественных исследователей. При подготовке проанализировано 153 источника литературы по теме исследования. Выносимые на защиту положения, выводы и рекомендации аргументированы и вытекают из материалов диссертационного исследования. По теме диссертации опубликовано 8 работ, 3 оригинальные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых изданий Университета/Перечень

ВАК при Минобрнауки России, в том числе 1 статья в издании, включенном в международную индексируемую базу данных Scopus.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные в диссертационной работе результаты, в первую очередь, важны для клинической практики, так как в работе предлагаются новые информативные маркеры ранней диагностики поражения почек при СД, хочется отметить доступность, неинвазивность, воспроизводимость предложенной методики. Определение нефрина и коллагена IV типа в моче больных СД может использоваться для мониторинга течения ХБП, прогнозирования риска неблагоприятных исходов, выявление которых может послужить дополнительным показанием к интенсификации нефропротективной терапии, в том числе с помощью новых перспективных групп препаратов. Научный интерес представляет анализ корреляционных взаимодействий маркеров подоцитарного повреждения и фиброангиогенеза у больных СД, интерпретация которых расширяет представления о механизмах поражения почек при СД. Полученные данные могут стать основой для дальнейшей разработки новых терапевтических стратегий у больных ХБП при СД.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационное исследование Щукиной А.А. соответствует паспорту научной специальности 3.1.19. Эндокринология, в частности п. № 5 - «Разработка научных, методологических и клинических подходов в диагностике заболеваний эндокринной системы с использованием современных клинических, лабораторных, инструментальных, других методов исследования и современных технологий» и п. № 7 - «Разработка методов профилактики, выявления и эпидемиологии эндокринных заболеваний, системы диспансерного наблюдения за больными,

страдающими эндокринными заболеваниями» и паспорту научной специальности 3.1.32. Нефрология, в частности, следующим пунктам:

п. № 3 - «Клиническая патофизиология: иммунные механизмы возникновения и прогрессирования заболеваний почек, неиммунные механизмы прогрессирования (обменные, гемодинамические, коагуляционные, гормональные), п. № 4 - «Современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у больных с патологией почек», п. № 8- «Поражение почек при системных заболеваниях (сахарный диабет, ревматические болезни, амилоидоз, диспротеинемии)».

Структура и содержание диссертации

Диссертация состоит из введения, четырех глав, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Материалы изложены на 122 страницах текста, содержат 16 таблиц и 40 рисунков. Список литературы содержит 153 источника (26 отечественных и 127 зарубежных).

Во введении автором изложена актуальность исследования, степень разработанности темы, цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость работы, выносимые на защиту положения. В обзоре литературы подробно представлены морфология и патогенез диабетического поражения почек, описаны строение и функции подоцита, как ключевой клетки, регулирующей проницаемость гломерулярного фильтра и процессы фиброгенеза в клубочках, рассмотрены ассоциированные с СД механизмы повреждения подоцитов, обсуждены структурные белки, цитокины, факторы роста, претендующие на роль новых маркеров повреждения ткани почек при СД. Во второй главе представлены материалы и методы исследования: дана характеристика пациентов, подробно изложены общие и специальные методы исследования. В третьей главе представлены собственные результаты определения изученных маркеров в моче, оценка их информативность для диагностики и прогнозирования течения поражения почек у больных СД. В

четвертой главе «Обсуждение результатов» представлен подробный анализ полученных автором данных с данными экспериментальных и клинических исследований предыдущих лет. Обозначены направления для дальнейших исследований.

Выводы соответствуют цели и задачам работы, вытекают из полученных результатов и их обсуждения. Практические рекомендации соответствуют результатам проведенного исследования. Диссертационная работа Щукиной А.А. представляет собой завершённое исследование.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат изложен на 24 страницах машинописного текста, иллюстрирован 9 рисунками и 13 таблицами. В автореферате отражены основные разделы проведенной исследовательской работы, в том числе актуальность, цель и задачи научной работы, новизна, личный вклад автора, теоретическая и практическая значимость, положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации.

Основные замечания по диссертационной работе

Диссертация оформлена в полном соответствии с необходимыми требованиями. В тексте встречаются лишь единичные пунктуационные ошибки, не влияющие на научно-практическую ценность работы. Принципиальных замечаний и возражений к представленному исследованию нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Щукиной Анны Александровны на тему «Клиническое значение определения мочевых биомаркеров подоцитарной дисфункции у больных сахарным диабетом», представленная на соискание

ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение важной задачи нефрологии и эндокринологии – усовершенствование диагностики диабетической болезни почек, расширение знаний о подоцитопатии при СД, что полностью соответствует требованиям п. 16 «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)», утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Щукина Анна Александровна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.32. Нефрология, 3.1.19. Эндокринология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук
(14.00.03 (3.1.19) – Эндокринология),
Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой эндокринологии лечебного факультета
ФГАОУ ВО "РНИМУ им. Н.И. Пирогова" Минздрава России
Демидова Татьяна Юльевна

Подпись д.м.н., профессора Т.Ю. Демидовой «ЗАВЕРЯЮ»
Ученый секретарь
ФГАОУ ВО "РНИМУ им. Н.И. Пирогова"
Минздрава России
к.м.н., доцент
Демина Ольга Михайловна



06.07.2023г.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО "РНИМУ им. Н.И. Пирогова" Минздрава России). Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1. Многоканальный телефон: 7 (495) 434-22-66. Адрес электронной почты: rsmu@rsmu.ru