

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук 14.00.05 - Внутренние болезни (3.1.18) профессора кафедры нефрологии Факультета дополнительного профессионального образования ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России Волгиной Галины Владимировны на диссертационную работу Шукиной 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 научной специальности 3.1.32. Нефрология, 3.1.19. Эндокринология.

Актуальность темы исследования

Сахарный диабет (СД) является одним из наиболее распространенных хронических неинфекционных заболеваний, что делает его одной из наиболее быстрорастущих глобальных чрезвычайных ситуаций в области здравоохранения за последние десятилетия. Согласно последним данным Международной федерации диабета (IDF), глобальная распространенность СД среди взрослых в возрасте от 20 до 79 лет в 2021 году составила 537 млн, что составляет 10,5% населения. Ожидается, что к 2030 году это число возрастет до 643 млн. Диабетическая болезнь почек (ДБП) встречается у 30-40% пациентов с СД и приводит к терминальной стадии заболевания почек, в конечном итоге требующей заместительной почечной терапии. Несмотря на то, что ДБП остается одной из ведущих причин сокращения продолжительности жизни пациентов с СД, ее распространенность за последние 30 лет, в отличие от других осложнений СД, не снизилась.

Патогенез ДБП является многофакторным с многочисленными структурными, гемодинамическими, метаболическими и воспалительными патофизиологическими процессами, вовлеченными в инициацию и прогрессирование заболевания. ДБП имеет несколько стадий развития, и широко признанными механизмами являются метаболические и гемодинамические пути, индуцируемые гипергликемией. Изменения гемодинамики повышают системное и внутригломерулярное давление, тем самым стимулируя вазоактивные гормональные пути. Патобиология ДБП включает взаимодействие между всеми многочисленными различными типами клеток, которые существуют в почке, и их общей и кумулятивной дисфункцией в ответ на хроническую гипергликемию, и характеризуется морфологическими изменениями, включая гипертрофию канальцев, дисфункцию подоцитов, мезангиальное расширение и мезангиолиз, эндотелит и разрежение капилляров, артериоларный гиалиноз, утолщение базальной мембраны и, в конечном счете, уменьшение нефронов и тубулоинтерстициальный фиброз.

Исследования показали, что ключевым фактором в возникновении и развитии диабетической нефропатии (ДН) являются морфологические и функциональные изменения подоцитов, патологический механизм повреждения которых в основном включает их гипертрофию, эпителиально-мезенхимальную трансдифференцировку, слияние ножковых отростков подоцитов, отслоение от базальной мембраны клубочков и апоптоз подоцитов, а также функциональные изменения в аутофагии подоцитов. Существует тесная взаимосвязь между функцией и морфологией повреждения подоцитов. На ранних стадиях ДН аномальная функция подоцитов особенно заметна, включая снижение уровня ключевых структурных молекулярных белков в мембране подоцита или нарушения связывания с белками соседних структурных молекул.

Однако часто между началом СД и его диагностикой проходит от 4 до 7 лет, и еще через большой промежуток времени клинические нарушения становятся очевидными. В повседневной клинической практике для

диагностики и классификации ХБП используются как функциональные, так и структурные маркеры, где для функциональной оценки используется расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ), а альбуминурия - для оценки структурного повреждения почки. Оба биомаркера являются сильными предикторами прогрессирования болезни почек, сердечно-сосудистых заболеваний и смертности у пациентов с ДБП. Однако, как рСКФ, так и альбуминурия имеют свои ограничения в качестве прогностических биомаркеров.

Ограничения использования рСКФ для прогнозирования прогрессирования заболевания включают различные уравнения с использованием креатинина или цистатина С, которые могут занижать или переоценивать риск развития или прогрессирования ДБП. Кроме того, следует отметить, что у ряда пациентов наблюдается непротеинурическое заболевание почек. На этот неклассический фенотип приходится от 20% до 40% всех случаев ДБП, что позволяет предположить, что альбуминурия не всегда предшествует потере функции почек. Следовательно, оценка развития и прогрессирования ДБП не может основываться исключительно на альбуминурии и рСКФ.

Ограничения диагностической и прогностической ценности альбумина мочи демонстрируют необходимость альтернативных и клинически значимых ранних биомаркеров ДБП. Идентификация биомаркеров, основанная на многофакторном патогенезе ДБП, может быть ключевой парадигмой в диагностике, профилактике и алгоритме лечения пациентов. С целью улучшения прогнозирования прогрессирования ДБП продолжается поиск новых биомаркеров для улучшения ранней идентификации пациентов с высоким риском. За последнее десятилетие было проведено множество исследований, в которых изучались новые биомаркеры ДБП, которые позволили бы не только улучшить стратификацию риска пациентов с поражением почек, но также обеспечить дальнейшее понимание сложной

патофизиологии заболевания, а также потенциальных новых терапевтических целей.

Именно данным вопросам посвящено диссертационное исследование Щукиной А.А. В клинических условиях у пациентов с СД изучены мочевые биомаркеры подоцитарного повреждения (нефрин, подоцин, миндин) и «самозащиты» (сосудистый эндотелиальный фактор роста, белки теплового шока), профиброгенные факторы (трансформирующий фактор роста β , коллаген IV типа), что очень важно для понимания основных закономерностей развития и прогрессирования ДБП. Оценка повреждения почек с использованием мочевых тестов представляется очень перспективным методом ранней диагностики при СД, так как согласно экспериментальным данным, подоцитарные белки могут появляться в моче животных моделей с ДН раньше, чем обнаруживается повышенная экскреция альбумина с мочой.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность научных положений рассматриваемого диссертационного исследования определяется глубоким анализом достаточного объема научных работ отечественных и зарубежных исследователей (проанализировано 153 источников литературы в исследуемой области), собственными данными, полученными на достаточной выборке пациентов (74 пациента) и согласующимися с результатами ранее проведенных исследований.

Диссертационное исследование выполнено на высоком методологическом и методическом уровне.

Цель исследования ясно сформулирована, задачи вытекают из поставленной цели. Для анализа результатов использовались современные программы статистической обработки.

Выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам исследования, логично вытекают из полученных результатов и детально обсуждены. Положения, выносимые на защиту, в полной мере отражают общие выводы исследования.

Достоверность и новизна исследования и полученных результатов

Достоверность полученных результатов и сформулированных выводов подтверждается использованием надлежащих методов исследования. Дизайн исследования и выбранные методы соответствуют поставленным задачам и учитывают данные отечественных и зарубежных исследований и клинических рекомендаций. Для обработки полученных результатов использованы адекватные статистические методы, проведены корреляционный, регрессионный и ROC-анализ.

Впервые у больных СД 1 и 2 типа исследована экскреция с мочой биомаркеров, отражающих разные этапы повреждения подоцитов, оценена информативность использования их для диагностики поражения почек. Идентифицированы наиболее чувствительные и специфичные биомаркеры в моче пациентов СД - структурный белок подоцитов нефрин и белок внеклеточного матрикса коллаген IV типа. С помощью ROC-анализа установлены их диагностически значимые концентрации в моче.

Впервые показано, что у каждого пятого больного СД, еще не имеющего традиционно используемые в клинической практике маркеры ХБП (альбинурия, протеинурия, снижение СКФ), выявляются превышающие пороговые концентрации нефрина и коллагена в моче, отражая раннее развитие у данной категории больных поражения почек. Факторами риска раннего поражения почек при СД явились неудовлетворительный контроль гликемии, систолическая артериальная гипертензия, ожирение.

Впервые продемонстрировано, что диагностически значимая нефринурия у больных СД, независимо от его типа, может обнаруживаться даже при

небольшой длительности заболевания, тогда как превышающая пороговый уровень коллагенурия, в том числе в сочетании с высокой нефринурией, выявляются только при длительном (более 5 лет) течении СД. Эти полученные в условиях клиники результаты подтвердили экспериментальные данные о раннем вовлечении подоцитов как ключевого звена развития альбуминурии/протеинурии при СД и их участие в процессах фиброгенеза при более длительном течении болезни.

Впервые продемонстрировано прогностическое значение определения у больных СД уровня маркеров подоцитарного повреждения в моче. Более высокий риск неблагоприятного течения поражения почек, характеризующегося переходом ХБП в ближайшие три года в стадию с большей градацией выраженности альбуминурии или почечной дисфункции, имели пациенты с персистирующим высоким уровнем нефрина и коллагена в моче.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

В диссертационной работе получены данные, представляющие научную ценность. В частности, расширены представления о механизмах повреждения почек при СД, подтверждена важная роль нарушения функции подоцитов, которая развивается довольно рано и коррелирует с традиционными проявлениями ХБП, что может представлять интерес как перспективное направление воздействия с целью торможения прогрессирования поражения почек при СД, а определение уровня нефрина и коллагена в моче после необходимой валидации его концентраций может быть рекомендовано для практического применения в качестве теста ранней диагностики и мониторинга течения ДН.

Практические рекомендации, разработанные в диссертации, внедрены в лечебный процесс в УКБ №3 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Полученные результаты

используются в лекционных материалах на кафедре внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационное исследование Щукиной А.А. соответствует паспорту специальности 3.1.32. Нефрология, в частности, следующим пунктам: 3,4,8 и паспорту научной специальности 3.1.19. Эндокринология, в частности пунктам 5,7.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По теме диссертации опубликовано 8 работ, 3 из которых в журналах, включенных в Перечень рецензируемых изданий Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, в том числе 1 статья в издании, включенном в международную индексируемую базу данных Scopus.

Структура и содержание диссертации

Диссертация Щукиной Анны Александровны построена по традиционному типу и включает в себя введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение, выводы и практические рекомендации, список использованных сокращений и список литературы.

Диссертация написана на русском языке в объеме 122 страниц, включает 16 таблиц и 40 рисунков. В списке литературы указано 153 источника, из них 26 отечественных и 127 иностранных.

Во введении автором хорошо обоснована актуальность исследования, ясно сформулированы его цель и задачи, представлена научная новизна полученных результатов, их научное и практическое значение.

В обзоре литературы полно отражен патогенез диабетической нефропатии, включая клеточно-молекулярные механизмы повреждения подоцитов.

Материалы и методы исследования изложены в достаточной степени подробно, описаны методики определения исследуемых маркеров. Результаты исследования представлены в хорошо структурированной форме, с наглядным материалом - таблицами и рисунками. Обсуждение результатов изложено четко и логично. Выводы соответствуют цели и задачам работы, вытекают из полученных результатов и их обсуждения. Практические рекомендации соответствуют результатам проведенного исследования. В целом диссертация Щукиной А.А. имеет законченный характер.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат диссертации соответствует требованиям ГОСТ к объему и форме, полностью отражает основное содержание диссертации и полученные результаты, содержит достаточное количество информативных таблиц и рисунков. В нем отражены актуальность диссертационной работы, степень разработанности темы, цель и задачи научной работы, новизна исследования, личный вклад автора в получении результатов, теоретическая и практическая значимость диссертационной работы, апробация результатов, положения, выносимые на защиту; кратко изложены материалы и методы исследования; дано краткое описание результатов исследования, их достоверность и обоснованность; сформулированы выводы и практические рекомендации; представлен перечень работ автора по теме диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация оформлена в полном соответствии с необходимыми требованиями. В диссертационной работе приведены рекомендации по использованию полученных результатов и сформулированных научных выводов.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

В процессе анализа диссертационной работы возник следующий вопрос, ответ на который может быть получен в ходе дискуссии:

За последние годы в области исследований подоцитов при гломерулярных заболеваниях почек были достигнуты большие успехи, которые закладывают основу для разработки новых методов лечения. Какие новые лекарственные средства являются перспективными для предотвращения/замедления подоцитарного повреждения при ДБП могут быть использованы в настоящее время в клинической практике?

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 научно-практической задачи современной нефрологии и эндокринологии - разработка новой методики раннего выявления хронической болезни почек у больных с сахарным диабетом на основе определения подоцитарных белков в моче, 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, профессор
(14.00.27 (3.1.18) – Внутренние болезни),
профессор кафедры нефрологии ФДПО ФГБОУ ВО
«Московский государственный медико-стоматологический университет
имени А.И. Евдокимова» Минздрава России

Волгина Галина Владимировна

Подпись д.м.н., профессора Г.В. Волгиной «ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь

ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Минздрава России

д.м.н., профессор



Васюк Юрий Александрович

24.08.2023г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России). Адрес: 127994, ГСП-4, г. Москва, Рахмановский пер, д. 3. Многоканальный телефон: (495) 627-24-00. Официальный сайт: <https://www.msmsu.ru/> Адрес электронной почты: info@minzdrav.gov.ru