

«УТВЕРЖДАЮ»
Ректор ФГБОУ ВО РостГМУ
Минздрава России,
д.м.н., профессор



С.В. Шлык

« 30 » апреля 2020 г.

ОТЗЫВ

**ведущей организации о научно-практической значимости
диссертационной работы Сагановой Елены Сергеевны «Клинико-
морфологическая оценка значимости биомаркеров в диагностике
клубочковых и тубулоинтерстициальных повреждений у больных с
гломерулопатиями», представленной к защите на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.29 –
нефрология**

Актуальность диссертационной работы и ее связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности

Диссертационное исследование Е.С. Сагановой посвящено одной из актуальных проблем современной нефрологии, а именно определению значимости некоторых биомаркеров в оценке характера и степени выраженности необратимых морфологических повреждений у пациентов с первичной гломерулярной патологией, а, следовательно, диагностике и оценке прогноза течения хронической болезни почек (ХБП). Известно, что сегодня одной из областей применения биомаркеров в современной нефрологии является ранняя доклиническая диагностика острого повреждения почек, позволяющая установить не только диагноз, но и оценить ранние и отдаленные прогнозы течения острого повреждения почек. В тоже время, исследования,

оценивающие значимость биомаркеров при ХБП основаны на сравнении их диагностической значимости с традиционными показателями (скорость клубочковой фильтрации (СКФ), протеинурия), а также со скоростью прогрессирования ХБП. Работ подобного рода крайне мало, в особенности в отношении первичной гломерулярной патологии, а их немногочисленные результаты зачастую носят противоречивый характер.

Диссертационное исследование Е.С.Сагановой направлено на изучение диагностической и прогностической ценности как традиционных, так и некоторых новых специфических биомаркеров в сыворотке крови и моче в качестве предикторов необратимых морфологических изменений у пациентов с первичной гломерулярной патологией.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна диссертационной работы в целом состоит в том, что впервые проведена оценка значимости различных как традиционных, так и некоторых специфических маркеров в качестве предикторов характера и степени выраженности необратимых морфологических изменений у пациентов с гломерулопатиями. Впервые показано, что такие показатели как протеинурия, креатининемия, экскретируемая фракция магния с мочой, нельзя отнести к ранним маркерам склеротических и атрофических изменений почечной паренхимы, равно как и цистатин С сыворотки крови, не имеющий также значимых статических различий при сравнении с креатинином сыворотки крови.

Впервые выполнена оценка величины СКФ, оцененной по шести различным методикам, с детальным сравнением между собой, в качестве маркера данных морфологических изменений. Все методики определения СКФ

в равной степени и с высокой диагностической значимостью отражали риск наличия гломеруло-, тубулоинтерстициального склероза и атрофии канальцевого эпителия различной степени выраженности у исследуемой выборки пациентов. Были выявлены интересные особенности при анализе пороговых значений СКФ для каждой из методик в отдельности. Лишь уровень СКФ, определенный по клиренсу креатинина, позволял выявлять начальные склеротические и атрофические изменения на ранних стадиях ХБП. В то же время, величина СКФ определенная с использованием цистатина С, напротив, оказалось сильно «заниженной», что подтверждается также некоторыми исследованиями, опубликованными в последнее время.

Согласно результатам диссертационного исследования, определена валидность некоторых протеинов различной молекулярной массы в отношении исследуемых морфологических изменений. Подтверждена роль альфа1- и бета2-микроглобулинов в роли маркеров тубулоинтерстициальных повреждений, что косвенно укладывается в имеющееся в литературы представление возможности использования данных пептидов в качестве предикторов прогрессии ХБП и развития терминальной почечной недостаточности. В работе впервые продемонстрирована диагностическая роль NGAL, как в сыворотке крови, так и моче в роли маркера ранних признаков гломерулосклероза.

Достоверность научных результатов, выводов и рекомендаций

Уверенность в достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации Е.С.Сагановой основана на дизайне исследования, репрезентативности выборки пациентов с первичной гломерулярной патологией, использовании четких критериев включения и невключения в исследование, выборе большого набора различных биомаркеров повреждения почек, методов исследования с использованием современных

методик, а также корректном применении методов статистической обработки и обобщения полученных результатов.

Выводы обоснованы и адекватно отражают содержание работы, подчеркивая новизну и значимость полученных результатов. В целом, работа имеет большое научное значение, выполнена на современном уровне, представляет ценность с практической точки зрения.

Основные положения диссертации достаточно полно отражены в опубликованных работах, в том числе в журналах, рекомендуемых ВАК, а также неоднократно были доложены и обсуждены на российских, международных конгрессах и конференциях.

Таким образом, достоверность результатов диссертационного исследования Е.С.Сагановой «Клинико-морфологическая оценка значимости биомаркеров в диагностике клубочковых и тубулоинтерстициальных повреждений у больных с гломерулопатиями» не вызывает сомнения.

Значимость для науки и практической деятельности полученных автором результатов диссертационного исследования

Научно-практическая значимость для нефрологии диссертационной работы Е.С.Сагановой заключается в том, что из большого набора как рутинных, так и специфических биомаркеров выделены показатели с указанием их точных пороговых значений, способных отражать наличие необратимых морфологических изменений у пациентов с первичной гломерулярной патологией. С практической точки зрения следует также отметить, что определение данных маркеров в динамике позволяет судить о прогрессировании данных морфологических изменений, что, безусловно, облегчает персонализированный подход в конкретной клинической ситуации, а

также осуществлять объективно обоснованную коррекцию проводимой терапии, не прибегая к повторным нефробиопсиям.

Теоретическая значимость полученных результатов диссертационной работы обусловлена углубленным изучением различных маркеров сыворотки крови и мочи в отношении характера и степени выраженности склеротических и атрофических изменений почечной паренхимы, научном доказательстве их диагностического и прогностического значения, в том числе, при динамическом контроле.

Автором научно обосновано и предложено одномоментное применение набора биомаркеров, позволяющего осуществлять комплексную оценку склеротических и атрофических изменений почечной паренхимы, что в настоящее время возможно лишь в случае выполнения повторной нефробиопсии, что в ряде случаев не представляется возможным.

Полученные автором результаты существенно дополняют имеющиеся в нефрологии диагностические и прогностические возможности в отношении пациентов с первичной гломерулярной патологией.

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

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций рецензируемой диссертации следует признать соответствующей требованиям ВАК РФ.

Поставленная цель работы достигнута, задачи исследования решены. Научные положения, выводы, рекомендации и выносимые на защиту положения полностью обоснованы содержанием работы и логично вытекают из полученных результатов, а также отражают современное состояние проблемы.

При оценке достоверности результатов следует отметить дизайн исследования, большой набор исследуемых биомаркеров, современных методов исследования, включая нефробиопсию, а также детальный статистический анализ полученных данных с применением, в том числе, ROC-анализа.

Область проведенного диссертационного исследования соответствует научной специальности 14.09.29 – нефрология.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Основные результаты исследования внедрены в клиническую, научную, практическую деятельность НИИ нефрологии, НКИЦ ГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

Результаты диссертационного исследования следует внедрить в нефрологическую практику Санкт-Петербургского городского консультативного нефрологического центра, нефрологических отделений СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница» и ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, ГУЗ и нефрологических клиниках в других регионах.

Внедрение полученных результатов исследования в нефрологическую практику позволит оптимизировать диагностику первичных гломерулопатий, динамическое наблюдение за пациентами, оценку эффективности проводимой терапии, а также на этапе установления диагноза выделять группы высокого риска прогрессирования ХБП.

Оценка оформления диссертации

Диссертация изложена на 221 странице, оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к диссертационным работам, состоит из

введения, обзора литературы, главы пациенты и методы, двух глав собственных наблюдений, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 240 источников: 12 отечественных и 228 зарубежных авторов. Текст иллюстрирован 80 таблицами, 32 рисунками и 1 схемой.

Оценка введения, обзора литературы, пациентов и методов, результатов собственного исследования, обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций позволяет расценивать диссертацию Е.С.Сагановой как завершённую научно-квалификационную работу.

Автореферат изложена на 22 страницах, полностью отражает результаты, выводы, положения и рекомендации диссертации, содержит 1 таблицу и 8 рисунков.

Заключение

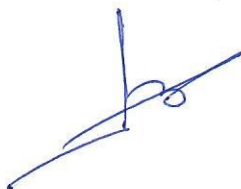
Диссертация Сагановой Елены Сергеевны «Клинико-морфологическая оценка значимости биомаркеров в диагностике клубочковых и тубулоинтерстициальных повреждений у больных с гломерулопатиями», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Смирнова Алексея Владимировича, является научно-квалификационной работой. Диссертация имеет важное научное и практическое значение – определение диагностической и прогностической роли большого набора традиционных и специфических биомаркеров в оценке необратимых морфологических повреждений у пациентов с первичной гломерулярной патологией.

Диссертационная работа соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (ред. от 01.10.2018 г. № 1168) в части требований,

предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сам автор заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.29 – нефрология.

Материалы диссертационного исследования и отзыв обсуждены на заседании кафедры внутренних болезней № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 9 от 27 апреля 2020 года.

Доктор медицинских наук (специальность 14.01.04 – внутренние болезни), профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации



Батюшин Михаил Михайлович

« 28 » апреля 2020г.

Подпись профессора М.М. Батюшина заверяю
Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент



Н.Г. Сапронова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России)
344022, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, д. 29
Тел.: +7 (863) 250-42-00, факс: +7 (863) 201-43-90, e-mail: okt@rostgmu.ru, web-сайт: <http://rostgmu.ru>