

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора  
Савенковой Надежды Дмитриевны на диссертацию 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

Выполненное на базе НИИ Нефрологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова  
Минздрава России диссертационное исследование Сагановой Елены Сергеевны посвящено  
актуальной проблеме нефрологии, а именно клинико–морфологической оценке значимости  
биомаркеров в диагностике клубочковых и тубулоинтерстициальных повреждений почек у  
пациентов с гломерулопатиями.

Выбор данной темы исследования важен и своевременен потому, что многие вопросы  
этой актуальной проблемы остаются нерешенными. В современной нефрологии у  
пациентов с гломерулопатиями морфологическое исследование биоптатов почки оценивают  
как важнейший диагностический и прогностический критерий. Для исследования функции  
почек используют расчетные формулы СКФ, рассчитанной по креатинину сыворотки крови  
в формуле MDRD, СКD-EPICr (2009), по цистатину С сыворотки крови в формуле Ноек,  
СКD-EPICysC (2012), их комбинации в формуле СКD-EPICr-CysC (2012). Редко предметом  
специального исследования являлась оценка диагностической значимости концентрации  
креатинина и СКФ, рассчитанной по сывороточному креатинину, цистатину С и их  
комбинации, биомаркеров при ранних и необратимых морфологических изменениях в  
почечных биоптатах при первичных гломерулопатиях.

Диссертация Сагановой Елены Сергеевны призвана дать клинико-морфологическую  
оценку диагностической значимости концентрации креатинина в сыворотке крови,  
показателей СКФ, рассчитанной по различным формулам, и специфических биомаркеров в  
отношении степени выраженности необратимых склеротических и атрофических процессов  
в почечной паренхиме при первичных гломерулопатиях у взрослых пациентов.

### **Научная новизна**

Результаты, полученные автором в диссертационном исследовании, являются новыми.  
Нужно отметить, что результаты диссертационного исследования Сагановой Елены  
Сергеевны являются приоритетными для научной нефрологической школы, сформированной  
в стенах ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Автором приведены доказательства того, что традиционные показатели концентрации креатинина в сыворотке крови и протеинурия не являются ранними маркерами гломерулярного и тубулоинтерстициального склероза, атрофии эпителия канальцев у пациентов с первичными гломерулопатиями. Автором установлены концентрации креатинина сыворотки крови, свидетельствующие о выраженных более чем 50% необратимых склеротических и атрофических изменений почечной паренхимы у пациентов с первичными гломерулопатиями.

Впервые в отечественной нефрологии в результате сравнительного исследования СКФ по клиренсу сывороточного креатинина, цистатина С и их комбинации установлено, что СКФ, рассчитанная различными методами, в равной степени характеризует характер и степень выраженности фибропластических и атрофических процессов почечной паренхимы у пациентов с гломерулопатиями.

Принципиально новыми являются доказательства того, что у пациентов с первичными гломерулопатиями пороговое значение СКФ (мл/мин) по клиренсу креатинина сыворотки крови в пересчете на стандартную поверхность тела ( $1,73 \text{ м}^2$ ) более информативно для диагностики гломерулярного и тубулоинтерстициального склероза, атрофии эпителия канальцев в почечной паренхиме (25% выраженности) уже на ранних стадиях ХБП С1-2 в отличие от пороговых значений СКФ, рассчитанной по креатинину сыворотки крови в формуле MDRD, СКD-EPICr (2009), по цистатину С в формуле Hoek, СКD-EPICysC (2012), и их комбинации в формуле СКD-EPICr-CysC (2012).

Сагановой Еленой Сергеевной впервые установлено, что концентрация нейтрофильного желатиназо-ассоциированного липокалина NGAL в сыворотке крови (пороговый уровень 100,26 нг/л) и в моче (пороговый уровень 1445,4 нг/сут) является ранним диагностическим маркером начальных стадий гломерулосклероза (25% выраженности) при первичных гломерулопатиях.

Получены новые данные, демонстрирующие диагностическое значение показателей мочевого экскреции трансферрина, иммуноглобулина IgG, альфа1-микроглобулина, бета2-микроглобулина при тубулоинтерстициальном склерозе 25% и 50% выраженности у пациентов с гломерулопатиями.

Новыми являются результаты о диагностическом значении порогового уровня экскретируемой фракции магния с мочой на поздних стадиях фибропластических и атрофических изменений почечной паренхимы при первичных гломерулопатиях.

Автором впервые приведены доказательства того, что пороговые значения суточной мочевого экскреции трансферрина и иммуноглобулина IgG являются значимыми

предикторами тубулоинтерстициального склероза и атрофии эпителия канальцев (выраженностью 25%) у пациентов с IgA-нефропатией и протеинурией.

### **Теоретическая и практическая значимость результатов диссертации**

Теоретическая значимость полученных результатов диссертации Сагановой Елены Сергеевны заключается в углубленном изучении концентрации креатинина сыворотки крови, СКФ по клиренсу креатинина и цистатина С, рассчитанной по различным методикам, специфических биомаркеров, морфологических изменений в нефробиоптатах и научном доказательстве диагностического значения биомаркеров в диагностике клубочковых и тубулоинтерстициальных повреждений у пациентов с гломерулопатиями.

Существенным вкладом в науку и практику следует признать результаты диссертационного исследования, доказывающие информативность СКФ, рассчитанной различными методиками, в оценке необратимых морфологических изменений, характера и степени выраженности склеротических и атрофических процессов почечной паренхимы при гломерулопатиях.

Теоретическое и практическое значение имеют результаты диссертации, доказывающие что СКФ (мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) по клиренсу креатинина сыворотки крови в пересчете на стандартную поверхность тела при более высоких значениях (при сравнении СКФ по другим формулам) информативна для выявления начальных склеротических и атрофических процессов в почечной паренхиме на ранних стадиях ХБП С1-2 у больных с гломерулопатиями.

Следует отметить значимость для практической нефрологии результатов исследования порогового уровня СКФ по клиренсу сывороточного креатинина в пересчете на 1,73м<sup>2</sup> стандартную поверхность тела, которая соответствует более ранним стадиям ХБП, с 25% выраженностью гломерулосклероза (СКФ 65 мл/мин), склероза тубулоинтерстиция (СКФ 79 мл/мин) и атрофии эпителия канальцев (СКФ 94 мл/мин).

Существенное научное и практическое значение для нефрологии имеют данные исследования, демонстрирующие высокую информативность изменений концентрации биомаркера NGAL – нейтрофильного желатиназо-ассоциированного липокалина в сыворотке крови и в моче для ранней диагностики начальных стадий гломерулосклероза (25% выраженности) при первичных гломерулопатиях.

Практическую ценность представляют результаты сравнительного исследования, показавшие высокую диагностическую значимость пороговых значений креатинина и цистатина С сыворотки крови, не превышающих 0,115 ммоль/л и 1,82 мг/л, соответственно, в отношении продвинутых степеней гломерулярного и тубулоинтерстициального склероза, атрофии эпителия при первичных гломерулопатиях.

Практическое значение имеют данные о диагностической значимости показателей мочевой экскреции трансферрина и иммуноглобулина IgG при начальных проявлениях (до 25% выраженности) тубулоинтерстициального склероза и атрофии эпителия канальцев у пациентов с IgA-нефропатией и протеинурией.

Практическое значение для нефрологии представляют результаты оценки уровней мочевой экскреции альфа1-микроглобулина, бета2-микроглобулина, ассоциированных с различной выраженностью тубулоинтерстициального склероза у пациентов с первичными гломерулопатиями.

### **Степень обоснованности и достоверности научных результатов, выводов и рекомендаций**

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертации Сагановой Елены Сергеевны следует признать высокими и соответствующими требованиям ВАК РФ. Результаты диссертационного исследования являются новыми. Научные положения, выводы, практические рекомендации диссертации четко сформулированы, логично вытекают из полученных результатов, обоснованы научной методологией, адекватными поставленным задачам программой и дизайном исследования, системным подходом и последовательным применением методов научного познания, использованием современных методов исследования функции почек и специфических биомаркеров, морфологического исследования с полуколичественной оценкой нефробиоптатов и статистической обработки результатов, включая ранговую корреляцию Спирмена, ROC-анализ с построением характеристических ROC-кривых.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертация построена в традиционном стиле, изложена на 221 странице и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 2 глав результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка. Список литературы содержит 240 источников, из них 12 отечественных и 228 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 80 таблицами и 32 рисунками, 1 схемой.

**В 1-ой главе** представлен обзор литературы. Обзор литературы в полном объеме освещает данные современных исследований по теме диссертации. Елена Сергеевна Саганова обстоятельно и полно изучила отечественную и зарубежную литературу, прекрасно знает состояние актуальной проблемы.

В обзоре литературы обсуждены различные методы определения СКФ по клиренсу сывороточного креатинина и цистатина С, их комбинации. Подробно описаны характеристики и диагностическое значение биомаркеров в крови и моче при клубочковых и тубулоинтерстициальных повреждениях у пациентов с первичными гломерулопатиями.

**Во 2-ой главе** даны материалы и методы исследования. Автором использованы критерии включения в исследование 100 пациентов с первичными гломерулопатиями. Всем пациентам с первичными гломерулопатиями выполнена диагностическая нефробиопсия с последующим светооптическим, иммунофлуоресцентным и ультраструктурным исследованием. При морфологическом исследовании нефробиоптатов оценивалось общее число клубочков, доля с фокальным, тотальным склерозом (количественно), степень фиброза тубулоинтерстиция, клеточной инфильтрации тубулоинтерстиция, атрофии эпителия канальцев, зернистой, гиалиново-капельной и вакуольной дистрофии эпителия канальцев (полуколичественно).

Исследование уровня креатинина в крови и моче проведено энзиматическим методом. Определение СКФ (мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) проводилось по нескольким методикам: по клиренсу креатинина в формуле MDRD, СКD-EPICr (2009), цистатина С сыворотки крови в формуле Ноек, СКD-EPICr (2012), и их комбинации (СКD-EPICr-CysC 2012). Уровень цистатина С сыворотки крови исследован методом иммунотурбидиметрии. Проведено исследование экскреции с мочой трансферрина, иммуноглобулина G, цистатина С, альфа1-микроглобулина, бета2-микроглобулина методом иммунотурбидиметрии. Концентрация биомаркера NGAL –нейтрофильного желатиназо-ассоциированного липокалина сыворотки крови и его мочевого экскреция определялись методом иммуноферментного анализа.

Статистический анализ проведен автором с использованием статистических программ Statistica v.12. Для выявления корреляций между количественными переменными вычислялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для качественной оценки значимости биомаркеров в диагностике морфологических изменений проводился ROC-анализ с построением характеристических ROC-кривых с 95% доверительным интервалом. На основании полученных результатов, значения  $p < 0,05$  принимались статистически значимыми.

**В 3-ей главе** представлены результаты собственного исследования. Автором подробно дана клиническая характеристика 100 пациентов (48 женщин и 52 мужчин), из них в 34% в возрасте 20 до 30 лет (интерквартильный размах 27-54 лет) с первичными гломерулопатиями. Представлена оценка результатов морфологического исследования нефробиоптатов. Установлен морфологический диагноз у 100 пациентов с первичными

нефропатиями: болезнь минимальных изменений в 9%, фокально-сегментарный гломерулосклероз в 28%, мембранозная нефропатия в 26%, IgA – нефропатия в 37%. Автором выявлено преобладание у пациентов с гломерулопатиями ранних стадий ХБП С1-2 в 65% и ХБП С4-5 в 13%.

**В 4-ей главе** подробно изложены результаты собственного исследования, которые хорошо иллюстрированы таблицами и рисунками. В результате сравнительного исследования автором достоверно установлено, что концентрации креатинина и цистатина С сыворотки крови ассоциированы с выраженными морфологическими изменениями в виде гломерулосклероза, тубулоинтерстициального склероза, атрофии эпителия канальцев у пациентов с первичной гломерулярной патологией. Автором установлено, что креатинин и цистатин С сыворотки крови в равной степени имеют высокую диагностическую значимость в отношении продвинутых степеней гломерулярного и тубулоинтерстициального склероза, атрофии эпителия канальцев при пороговых значениях, не превышающих 0,115 ммоль/л и 1,82 мг/л, соответственно. С целью определения диагностической значимости данных биомаркеров автором проведен ROC-анализ. Установлено, что креатинин, и цистатин С сыворотки крови ассоциированы с выраженностью морфологических изменений почечной паренхимы, таких как гломерулосклероз, тубулоинтерстициальный склероз, атрофия канальцевого эпителия у пациентов с первичной гломерулярной патологией.

Полученные результаты дали основание сделать вывод, креатинин крови не может быть отнесен к группе маркеров ранних стадий формирования склеротических и атрофических процессов в почечной паренхиме при первичных гломерулопатиях. Пороговый уровень креатинина крови 0,115 ммоль/л имеет диагностическую значимость при 50% выраженности гломерулосклероза, тубулоинтерстициального склероза и атрофии эпителия канальцев.

Достоверно установлено, что показатели СКФ, рассчитанные различными методами, обладали высокой диагностической значимостью на ранних (25% выраженности) и продвинутых (50% выраженности) морфологических изменениях в виде гломерулосклероза и тубулоинтерстициального склероза, атрофии эпителия канальцев у пациентов с первичными гломерулопатиями.

При исследовании пороговых значений СКФ при ROC-анализе установлено, что величина СКФ по клиренсу сывороточного креатинина в пересчете на стандартную поверхность тела, имела высокую диагностическую значимость уже при начальных проявлениях (не более 25% выраженности) гломерулярного и тубулоинтерстициального склероза, атрофии эпителия канальцев при более высоких значениях СКФ, в сравнении со значением СКФ, рассчитанной другими формулами.

На основании полученных новых данных автором сделано важное суждение, СКФ, рассчитанная по клиренсу креатинина на  $1,73\text{м}^2$  стандартную поверхность тела, обладает подобной предикторной способностью при самых высоких пороговых значениях СКФ, что позволяет диагностировать морфологические изменения на более ранних этапах течения гломерулопатии с формированием ХБП С1-2.

В 4 главе представлены результаты исследования уровня NGAL нейтрофильного желатиназо-ассоциированного липокалина в сыворотке крови как предиктора морфологических клубочковых и тубулоинтерстициальных изменений. По результатам ROC-анализа автором установлено, NGAL сыворотки крови является высокочувствительным маркером ранних признаков гломерулосклероза при пороговом уровне 100,26 нг/мл, соответствующим величине СКФ 97 мл/мин по клиренсу креатинина (ХБП С1).

По результатам ROC-анализа автором установлено, что степень суточной протеинурии не отражает выраженности гломерулярного склероза. Суточная экскреция белка имеет диагностическую значимость (при пороговых значениях 1,82 г/сут и 6,10 г/сут, соответственно) в отношении начальных проявлений тубулоинтерстициального склероза (выраженностью до 25%) и продвинутых стадий (выраженностью 50% и более), атрофии эпителия канальцев.

При корреляционном анализе Спирмена автором выявлена корреляция экскреции трансферрина и IgG с мочой с выраженностью склероза тубулоинтерстиция и атрофией канальцевого эпителия только у пациентов с IgA-нефропатией. По результатам ROC-анализа у пациентов с IgA-нефропатией, автором установлено, что суточные экскреции трансферрина и IgG являются значимыми предикторами тубулоинтерстициального склероза и атрофии канальцевого эпителия (выраженностью 25%) при пороговых значениях 31,92 мг/сут и 5,10 мг/сут для трансферрина и 22,59 мг/сут и 10,67 мг/сут для IgG, соответственно.

Автором достоверно установлено, что уровень суточной экскреции NGAL с мочой прямо коррелировал с выраженностью гломерулосклероза. В результате ROC-анализа автором показано, что величина экскреции NGAL с мочой, не превышающая 1445,4 нг/сут, с высокой достоверностью указывает на гломерулосклероз (выраженностью не более 25%).

Корреляционный анализ Спирмена показал, что уровень экскретируемой фракции магния с мочой прямо коррелировал с гломерулярным и тубулоинтерстициальным склерозом, атрофией эпителия канальцев у пациентов с первичными гломерулопатиями. Автором представлены результаты ROC-анализа, указывающие на то, что экскретируемая фракция магния с мочой (при пороговом уровне 5,33%) является высоко специфичным показателем поздних стадий фибропластических и атрофических изменений почечной паренхимы при первичной гломерулярной патологии в общей группе пациентов.

**В 5 главе** обобщены и обсуждены полученные результаты исследования, научная новизна, существенное научное и практическое значение которых не подлежит сомнению. В обсуждении автор анализирует полученные результаты и сопоставляет их с данными литературы.

#### **Подтверждение опубликования основных результатов исследования в печати**

По теме диссертации опубликовано 20 печатных работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ, и 8 зарубежных публикаций. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на российских и международных конгрессах, хорошо известны нефрологам.

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

Автореферат соответствует существующим требованиям, в полной мере представляет результаты исследования и логично отражает основные научные положения диссертации, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, список опубликованных работ. Автореферат иллюстрирован 1 таблицей и 8 рисунками.

В процессе оппонирования возник вопрос, который не снижает существенного научного и практического значения диссертации, а приглашает к дискуссии. Вопрос: Уважаемая Елена Сергеевна, Вами установлено при ROC-анализе, что пороговые уровни экскреции трансферрина с мочой соответствуют значениям суточной протеинурии 1,07-1,25 г/сут, пороговые уровни экскреции иммуноглобулина IgG -1,25 г/сут у пациентов с IgA-нефропатией, это позволило считать их важным диагностическим маркером начального склероза тубулоинтерстиция и атрофии канальцевого эпителия (25% выраженности) при протеинурии, не превышающей 1,25 г/сут. Выявлено ли соответствие пороговых уровней экскреции с мочой трансферрина и иммуноглобулина IgG при нарастании протеинурии более чем 1,25 г/сут у пациентов с IgA-нефропатией?

Принципиальных замечаний по диссертационной работе не возникло.

Диссертация Сагановой Елены Сергеевны «Клинико-морфологическая оценка значимости биомаркеров в диагностике клубочковых и тубулоинтерстициальных повреждений у больных с гломерулопатиями» достойна высокой оценки и широкого внедрения в нефрологическую практику.

#### **Заключение**

Диссертация Сагановой Елены Сергеевны «Клинико-морфологическая оценка значимости биомаркеров в диагностике клубочковых и тубулоинтерстициальных



повреждений у больных с гломерулопатиями», выполненная под руководством авторитетного ученого, доктора медицинских наук, профессора Алексея Владимировича Смирнова, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.29 – Нефрология, является завершенной научно-квалификационной работой, имеющей существенное научное и практическое значение для нефрологии, в которой на основании выполненных автором исследований содержится новое решение крупной научной задачи: оптимизации ранней диагностики клубочковых и тубулоинтерстициальных повреждений при гломерулопатиях по результатам исследования биомаркеров и нефробиоптатов.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертация «Клинико–морфологическая оценка значимости биомаркеров в диагностике клубочковых и тубулоинтерстициальных повреждений у больных с гломерулопатиями» полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства РФ №842 от 24.09.2013 г., с изменениями №335 от 21.04.2016 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.29 – Нефрология.

#### **Официальный оппонент**

Заведующая кафедрой факультетской педиатрии  
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор, нефролог,  
специальность 14.01.29 – Нефрология

Адрес: 194100, г. Санкт-Петербург,  
ул. Литовская, д.2

Тел: 8(812) 4165286

E mail: Savenkova.n.spb@mail.ru

Н. Д. Савенкова

