Отзыв
официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Нелаевой Алсу Асатовны на диссертационную работу Мартынова Сергея Андреевича на тему: «Анемия при диабетическом поражении почек: эпидемиология, гормонально-метаболические аспекты и роль в ремоделировании миокарда», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.02 - эндокринология

Актуальность темы

Диссертационная работа Мартынова С.А. посвящена актуальной проблеме современной медицины - изучению особенностей анемического синдрома при диабетическом поражении почек у больных СД 1 и 2 типа. Исследования последних десятилетий показали, что диабетическая нефропатия вносит существенный вклад не только в нозологическую структуру причин терминальной почечной недостаточности, требующую заместительной почечной терапии. В рамках нефро-кардиального синдрома диабетическая нефропатия значительно ускоряет дебют и прогрессирование макрососудистых осложнений, способствуя тем самым увеличению кардиологической заболеваемости и смертности.

За последние годы произошла значительная трансформация представлений о механизмах развития поражения почки при сахарном диабете. Факт возможности выраженного снижения СКФ вплоть до стадии хронической почечной недостаточности без выраженной протеинурии и даже альбуминурии лежит в основе пересмотра рубрикации поражения почки, а именно, введения термина хронической болезни почек (ХБП) и стратификации её стадийности, основываясь именно на изменении СКФ.

Актуальность цели и задач диссертационной работы определяется высокой распространенностью заболеваемости СД среди населения, полиморбидностью течения СД с развитием микро- и макрососудистых осложнений с высоким риском летальности от сердечно-сосудистых заболеваний, особенно больных СД с ХБП.

Для снижения темпов прогрессирования ХБП у больных СД, наряду с компенсацией углеводного обмена, требуется коррекция и осложнений почечной недостаточности, в том числе нефрогенной анемии, который практически всегда сопровождает процесс нефросклероза. Следовательно, изучение распространенности анемического синдрома у больных сахарным диабетом с поражением почек, ее взаимосвязи с различными внешними и внутренними факторами, влияющими на течение и прогноз СД имеет важное значение.

Причиной нефрогенной анемии является снижение продукции гормона эритропоэтина (ЭПО) почками по мере усиления почечной недостаточности. В клинической практике имеет важное значение не только своевременная диагностика анемии почечного генеза у больных СД с ХБП, но и своевременное обоснованное назначение препаратов из группы ЭПО. Поэтому определение уровня снижения фильтрационной функции почек, когда наблюдается дефицит образования ЭПО почками в ответ на анемию является актуальной задачей. Кроме того, малоизученными остаются факторы, влияющие на адекватную выработку ЭПО почками при диабетическом поражении почек, особенно автономной нейропатии (АН), играющей роль в процессе стимуляции образования ЭПО.

Немногочисленны данные о патогенетической связи анемического синдрома у больных СД с сосудистыми ростовыми факторами роста, маркерами коагуляциии и апоптоза эритроидных клеток, оценка которых имеет научный интерес.

В связи с тем, что анемия через гемодинамические механизмы влияет на функционировании сердечно-сосудистой системы, определение ее роли в изменении геометрии миокарда левого желудочка (ЛЖ) сердца среди других известных предикторов,

имеет немаловажное значение для предупреждения сердечно-сосудистых осложнений у больных СД.

Таким образом, тема представленной диссертационной работы бесспорно является актуальной, научно-практическая значимость поставленных автором цели и задач не вызывают сомнения и имеет важное значение для диабетологии и эндокринологии.

Степень обоснованности научных положений, результатов, выводов и рекомендаций

Диссертационная работа Мартынова С.А., основываясь на актуальности темы, ставит цели и задачи, определяющие комплексное изучение особенностей анемического синдрома при диабетической болезни почек. Основополагающим научным положением является оценка частоты выявления нефрогенной анемии и ее тяжести у больных СД 1 и 2 типа с ХБП в сравнении с больными СД 1 и 2 типа без почечной патологии и лицами с недиабетическим поражением почек. Далее, автор анализирует многие факторы, в основном связанные с течением и лечением СД, которые могут повлиять на полученный результат по частоте и тяжести анемии. С учетом анемии почечного генеза изучена роль основного эритропоэз-стимулирующего гормона ЭПО в ее развитии в зависимости от стадии ХБП и установлен уровень скорости клубочковой фильтрации (СКФ), когда наступает дефицит продукции ЭПО почками в ответ на анемию и обосновано применение препаратов ЭПО для ее коррекции. Кроме того, внимание уделено роли железо-дефицита и АН в патогенезе ЭПО-дефицитной анемии. Четко обоснованы задачи по изучению взаимосвязи анемии с факторами ангиогенеза, коагуляции и апоптоза, полученные результаты не противоречат научным и теоретическим предпосылкам и дополняют их. Проведенный многофакторный анализ подтверждает, что анемия является одним из значимых предикторов, определяющих риск развития сердечно-сосудистой патологии. Результаты диссертационной работы подвергнуты глубокому анализу, обобщению и сравнению с данными российских и зарубежных работ. Выводы, представленные по итогам диссертационной работы, логично исходят из результатов, которые полностью соответствуют поставленным задачам, а из полученных выводов сформулированы конкретные практические рекомендации.

Научные положения, результаты, выводы и рекомендации диссертационной работы соответствуют формуле специальности – 14.01.02 - «эндокринология» и области исследования – пунктам 1,2,4 и 6 паспорта научной специальности.

Статистическая обработка данных выполнена грамотно, с использованием современных методов статистической обработки результатов. Работа написана литературным языком, легко читается.

Обсуждение полученных результатов в главе 4 проведено корректно, интересно, аргументированно. Автор смог динамично совместить обоснование актуальности с выбором использованных лабораторных исследования с анализом полученных результатов, используя уместные ссылки на современные литературные источники, логически подводя к выводам диссертации.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Положения, результаты и выводы диссертационной работы основываются на достаточно большой выборке больных СД 1 и 2 типа (2150 чел.) и пациентов с хроническим гломерулонефритом (ХГН) с морфологически верифицированным диагнозом. Все больные были сгруппированы в сопоставимом количестве в соответствии с поставленными задачами. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнения в связи с анализом большого объема репрезентативного материала и использованием современных методов статистической обработки.

В диссертационной работе Мартынова С.А. впервые изучена распространенность и тяжесть анемии у больных СД 1 и 2 типа без поражения почек и с ХБП в зависимости от ее стадий и выраженности альбуминурии. Полученная высокая частота анемии у больных

СД при наличии поражения почек подтверждена сравнением сопоставимых групп - больных СД 1 типа с диабетической нефропатией и пациентов с ХГН. Тяжесть анемии между этими группами не различалась, что показано впервые в отличие от других авторов. Интерес представляют результаты работы по оценке частоты и тяжести анемии у больных СД в зависимости от приема ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и наличия АН, так как работы по этой теме немногочисленны в отечественной литературе, а выводы и рекомендации, вытекающие из них, позволяют улучшить эффективность терапевтического подхода к лечению анемии у этих больных. Особое внимание обращает полученная связь анемии с показателем контроля гликемии – гликозилированным гемоглобином (HbA1c), а заключение, о том, что HbA1c может быть ложно-завышенным у больных СД 1 типа с анемией, но только без ХБП представляет практическое значение для оценки компенсации углеводного обмена.

Наиболее ценным и новым в диссертационной работе является определение порога снижения СКФ у больных СД 1 и 2 типа с ХБП, когда наступает снижение продукции ЭПО (СКФ <60 мл/мин/1,73 $м^2$), то есть развивается «функциональный» дефицит ЭПО, что очень важно для обоснования применения препаратов ЭПО для своевременной коррекции нефрогенной анемии, при исключении других ведущих причин. Автором изучена связь анемии с концентрацией циркулирующих сосудистых факторов роста, маркеров фибринолитической активности крови у больных СД 1 и 2 типа, что может расширить представление о патогенезе осложнений СД. И наконец, оценена роль анемии в ремоделировании миокарда ЛЖ, показавшее, что анемия наряду с САД является независимым предиктором формирования ГЛЖ у больных СД. Проведенная оценка связи анемии с развитием гипертрофии ЛЖ и определение ее как важного предиктора изменения геометрии миокарда ЛЖ, наряду с АГ имеет важное клиническое значение.

Таким образом, исходя из вышеперечисленного, результаты, выводы и практические рекомендации диссертационной работы Мартынова С.А. способствуют развитию и дополнению теоретических и практических данных о патогенетических особенностях и механизмах развития анемического синдрома у больных с диабетическим поражением почек.

Значимость полученных результатов для развития науки и практики

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы Мартынова С.А. вытекает из актуальности темы исследования, качества и объема выполненной работы и полученных результатов, а также выводов. Для диабетологии, эндокринологии и нефрологии имеют значение данные по распространенности анемии у больных СД 1 и 2 типов без поражения почек и с почечной патологией по современным критериям диагностики анемии у больных ХБП, о степени тяжести анемии у больных СД с ХБП по сравнению с пациентами с почечной патологией другой этиологии, об уровне снижения СКФ, когда обосновано применение препаратов ЭПО, об оценке анемии, как важного предиктора развития сердечно-сосудистых осложнений. Эти данные позволят оптимизировать эффективность диагностических и лечебных мероприятий у больных СД 1 и 2 типа с диабетическим поражением почек и снизить темпы прогрессирования почечной недостаточности и риск развития сердечно-сосудистых катастроф, что имеет не только медицинское, но и социальное значение.

Рекомендации по использованию результатов, выводов и рекомендаций диссертационной работы

Полученные результаты, выводы и рекомендации возможно представить в виде отдельной монографии или методического пособия для распространения информации в практическом здравоохранении с целью улучшения эффективности лечения нефрогенной анемии больных СД 1 и 2 типа. Теоретические и практические положения работы целесообразно использовать в ходе учебного процесса последипломного образования врачей эндокринологов и нефрологов.

Структура и содержания диссертации и степень ее завершённость

Диссертационная работа изложена в традиционном стиле: состоит из введения, обзора литературы, главы посвященной материалам и методам исследования, главы описывающей результаты собственных исследований с обсуждением, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы.

Диссертация изложена на 289 страницах, написана грамотно, литературным языком с использованием современной медицинской терминологии. Представлены схемы дизайна работы, результаты подробно продемонстрированы 76 таблицами, и 63 рисунками. Список литературы содержит 443 источника.

Во введении обоснована актуальность темы исследования, четко сформулированы цель и задачи, научная новизна, практическая значимость и выносимые на обсуждения основные положения.

Обзор литературы, написанный литературным языком, отражает суть проблемы, обосновывая выбранные методики для изучения и коррелируя с постановкой задач. Основан на большом количестве литературных ссылок – 342 и описывает имеющиеся на современном этапе научные данные по изучаемому разделу медицины. Изложение сопровождается критической оценкой автора к имеющимся научным данным и подводит к решению поставленных задач. В главе, посвященной материалам и методам, дана всесторонняя характеристика включенных в исследование больных, подробно излагаются диагностические критерии, методы исследования, принципы статистической обработки материала. Глава, содержащая результаты и их обсуждение, занимает значительную часть диссертационной работы, где, более чем, подробно описаны полученные результаты, проанализированы и сопоставлены с данными других отечественных и зарубежных исследований.

Статистическая обработка данных выполнена грамотно, с использованием современных методов статистической обработки результатов. Работа написана литературным языком, легко читается.

Обсуждение полученных результатов в главе проведено корректно, интересно, аргументированно. Автор смог динамично совместить обоснование актуальности с выбором использованных лабораторных методов исследования с анализом полученных результатов, используя уместные ссылки на современные литературные источники, логически подводя к выводам диссертации.

Заключение является логичным завершением проведенной работы с конкретными и доказательными выводами и практическими рекомендациями.

По теме диссертации опубликовано 16 статьей, из них 14 статей в журналах из перечня, рекомендуемых ВАК РФ, 2 методические рекомендации для практикующих врачей «Анемия при диабетической нефропатии: диагностика и лечение» и «Анемия при диабетической нефропатии: современная диагностика и новые технологии лечения». Основные положения диссертационной работы изложены в соответствующих главах монографий «Сахарный диабет и хроническая болезнь почек», «Сахарный диабет. Острые и хронические осложнения» и «Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика», в которых диссертант является соавтором.

Автореферат диссертационной работы Мартынова С.А. соответствует основным положениям диссертации, полностью отражает цель и задачи исследования, выводы и практические рекомендации.

Таким образом, вид и структура диссертационной работы Мартынова С.А. соответствует завершенному научному исследованию. Замечаний к оформлению, манере изложения и содержанию диссертации нет, кроме перегруженности и очень подробной рубрикации главы 3, что несколько затрудняет чтение. Целесообразнее было бы разделить её на несколько глав. В то же время это не умоляет значимость этой главы и никаким образом не влияет на ее научно-практическую ценность.

В процессе детального знакомства с работой возникло несколько вопросов:

1. Почему у больных с СД 1 типа с диабетической нефропатией частота развития анемии намного выше, чем у пациентов с хроническим гломерулонефритом при сопоставимой степени тяжести анемического синдрома?

2. Какую тактику лечения Вы придерживаетесь при коррекции нефрогенной анемии препаратами из группы эритропоэтинов у больных с диабетической нефропатией: время начала терапии, достигаемые цели, дозировка и длительность?

3. Какой показатель или какое исследование можно использовать у больных сахарным диабетом с хронической болезнью почек и анемией в качестве критерия компенсации углеводного обмена?

Заключение

Диссертационная работа Мартынова Сергея Андреевича представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему «Анемия при диабетическом поражении почек: эпидемиология, гормонально-метаболические аспекты и роль в ремоделировании миокарда» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена проблема ранней диагностики и лечения нефрогенной анемии у больных СД 1 и 2 типа, что имеет важное научно-практическое значение для эндокринологии.

Таким образом, диссертационная работа Мартынова С.А. по своей актуальности, научной новизне, степени достоверности полученных результатов и практической значимости полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней», с изменениями, утвержденными Постановлением Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней», а ее автор Мартынов Сергей Андреевич заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.02 – эндокринология.

Официальный оппонент,
профессор кафедры госпитальной
терапии с курсом эндокринологии и
фтизиатрии ФГБОУ ВО «Тюменский
государственный медицинский университет»
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор [redacted] Алсу Асатовна Нелаева
Учреждение: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Тюменский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 625023, Российская Федерация, Тюменская область, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54 (главный корпус)
Телефон: 8 (3452) 20 63 67
E-mail: tgmu@tyumsmu.ru
Сайт: https://www.tyumsmu.ru/

Подпись и контактные данные д.м.н, профессора А.А. Нелаевой заверяю:
Ученый секретарь
ФГБОУ ВО «Тюменский
государственный
медицинский университет»
Минздрава России,
К.М.Н. [redacted] Светлана Владимировна Платицына

12.04.18г.