«УТВЕРЖДАЮ»

ор по научной работе

ИМУ им. Н.И. Пирогова

здрава России

н. Д.В. Ребриков

«16» 10 2019 г.

ОТЗЫВ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертацию Зураевой Замиры Тотразовны на тему: «Прогнозирование риска диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 1 типа и оценка нефропротективных эффектов терапии инкретинами», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – Эндокринология

Актуальность темы исследования

Высокая актуальность темы обусловлена тем, что диабетическая нефропатия и ее наиболее тяжелое проявление – терминальная стадия почечной недостаточности, является одной из основных причин снижения качества и продолжительности жизни людей с сахарным диабетом. Поскольку даже ранние стадии диабетической нефропатии приводят к существенному повышению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, целью превентивного терапевтического воздействия должно быть предотвращение развития начальных диабетических осложнений.

Используемый в настоящее время главный диагностический критерий диабетической нефропатии – анализ мочи на микроальбуминурию, обладает

недостаточно высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике и прогнозировании прогрессирующего снижения функции почек и развития терминальной стадии почечной недостаточности. Даже у пациентов с сахарным диабетом 1 типа с невысокой частотой недиабетической хронической болезни почек, анализ на микроальбуминурию обладает низкой положительной прогностической значимостью в диагностике диабетического поражения почек. Так было показано, что только у трети пациентов с микроальбуминурией отмечается прогрессирующее снижение функции почек и лишь половина пациентов с прогрессирующим снижением скорости клубочковой фильтрации имеет предшествующую микроальбуминурию.

В основе первичной и вторичной профилактики микрососудистых осложнений в почках лежит антипротеинурический эффект препаратов, воздействующих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Однако эффективность этой терапии может сильно варьировать ввиду индивидуальных различий в работе системы, а также формирования феномена «ускользания».

На основании вышеизложенного, вопросы эффективной диагностики и прогнозирования диабетической нефропатии остаются одной из актуальных задач диабетологии, решение которой открывает перспективы последующей адресной нефропротективной терапии, а диссертационная работа Зураевой З.Т. представляет несомненный научный и практический интерес

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

В ходе научно-исследовательской работы автором проведен детальный сравнительный анализ клинических и лабораторных характеристик пациентов с сахарным диабетом 1 типа без признаков диабетического поражения почек (нормоальбуминурия) и на различных стадиях диабетической нефропатии (микро- и макроальбуминурия). Помимо определения стандартных диагностических тестов диабетической нефропатии (скорость клубочковой фильтрации, микроальбуминурия) также

исследовался уровень экскреции и содержание в крови гломерулярных (нефрин, подоцин, коллагена IV типа, цистатин С) и тубулоинтерстициальных (уромодулин, остеопонтин, молекула почечного повреждения 1-го типа (KIM-1), нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин (NGAL) биомаркеров поражения почек.

Автором установлено, что повышение мочевой экскреции нефрина, подоцина и повышение в плазме крови уровня остеопонтина и цистатина С отмечается у пациентов с сахарным диабетом 1 уже на стадии нормальбуминурии при сравнении со здоровым контролем и коррелирует со степенью выраженности диабетической нефропатии. В ходе исследования показано, что указанные биомаркеры обладают большей чувствительностью и специфичностью в диагностике диабетической нефропатии по сравнению со стандартным анализом на микроальбуминурию.

Автором работы не только предложена доклиническая диагностическая панель диабетической нефропатии, но также определены пороговые диагностические уровни для указанных биомаркеров.

В проспективной части научной работы было показано, что добавление агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа Лираглутида к инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа приводит к снижению уровня экскреции исследованных биомаркеров в моче (нефрин, подоцин) и плазме крови (остеопонтин, цистатин С), что может указывать на наличие у данного препарата потенциального нефропротективного эффекта.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Диссертационная работа написана по традиционному плану, изложена на 94 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырёх глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Работа выполнена на достаточном научно-методическом уровне и на большом клиническом материале с использованием современных методов обследования, адекватных поставленным целям и задачам. В обзоре

литературы представлены современные взгляды на изучаемую проблему, показаны связанные с нею нерешенные задачи и противоречия.

Результаты работы документированы полноценным количеством рисунков и таблиц, что облегчает восприятие материала. Выводы и практические рекомендации аргументированы, закономерно вытекают из представленного материала, отражают содержание диссертации и полностью соответствуют поставленным задачам.

Основные положения исследования доложены на Всероссийских и международных конференциях и конгрессах. По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 3 статьи в научно-практических журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией РФ. Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

Объем и структура диссертации соответствуют всем требованиям, предъявляемым к исследованиям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Практическая значимость исследования определяется созданием панели биомаркеров для доклинической диагностики диабетической нефропатии, что позволит стратифицировать группы высокого риска развития и прогрессирования осложнения, нуждающихся в более раннем начале нефропротективной терапии.

Доказательство нефропротективных эффектов у агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа Лираглутида открывает перспективы для новых исследований, направленных на изучение патогенетических механизмов микрососудистых осложнений в почках при сахарном диабете, а также открывает потенциал создания дополнительных путей ренопротекции.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании целесообразно использовать в учебном процессе клинических

кафедр эндокринологии и диабетологии, а также лечебно-профилактических учреждений, на базе которых осуществляется лечение эндокринных заболеваний.

Заключение.

Диссертационная работа Зураевой Замиры Тотразовны «Прогнозирование риска диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 1 типа и оценка нефропротективных эффектов терапии инкретинами», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием, в которой решена важная научная задача доклинической диагностики диабетической нефропатии на основании выявления более ранних и точных неинвазивных биомаркеров поражения почек. Продемонстрированный потенциальный нефропротективный эффект у агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа Лираглутида имеет существенное значение для современной диабетологии.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Зураевой Замиры Тотразовны соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автор диссертации заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – Эндокринология.

Отзыв на диссертацию обсуждён на заседании кафедры эндокринологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.

Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 15 от «10» октября 2019г.).

Заведующий кафедрой эндокринологии лечебного факультета
ФГБОУ ВО РНИМУ Н.И. Пирогова Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор Демидова Татьяна Юльевна

«16» 10 2019 г.

Подпись профессора Демидовой Т.Ю. «удостоверяю»
Ученый секретарь
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России
Д.м.н., доцент Силушкина Ольга Юрьевна

Федеральное государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1
Тел.: (495) 434-14-22 e-mail: rsmu@rsmu.ru