

## Заключение

диссертационного совета ДСУ 208.001.05 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук

аттестационное дело № 74.01-24/024-2022

решение диссертационного совета от 14 июня 2022 года № 7

О присуждении Муркамилову Илхаму Торобековичу гражданину Киргизской Республики, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Распространённость, клиничко-патогенетические аспекты формирования хронической болезни почек у жителей городской и сельской местности в Кыргызской Республике» в виде рукописи по специальностям: 14.01.29 - Нефрология и 14.01.04 - Внутренние болезни принята к защите 12 апреля 2022 г., протокол № 4/1 диссертационным советом ДСУ 208.001.05 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора № 0461 от 28.05.2020г.).

Муркамилов Илхам Торобекович 1983 года рождения, в 2006 году с отличием окончил медицинский факультет при Ошском государственном университете по специальности «лечебное дело».

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему: «Влияние терапии эритропозтином и комбинации эритропозтина с гипоксической барокамерной тренировкой на течение анемии при хроническом гломеру нефрите» защитил в 2016 году в диссертационном

совете, созданном на базе Национального центра кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова.

С 2017 года работает доцентом кафедры терапии №2, медицинского факультета ГОУ ВПО Кыргызско-Российский Славянский университет имени Б.Н. Ельцина по настоящее время.

Диссертация «Распространённость, клиничко-патогенетические аспекты формирования хронической болезни почек у жителей городской и сельской местности в Кыргызской Республике» по специальностям: 14.01.29-Нефрология и 14.01.04 - Внутренние болезни выполнена на кафедре терапии №2, медицинского факультета ГОУ ВПО Кыргызско-Российский Славянский университет имени Б.Н. Ельцина.

**Научный консультант:**

- член- корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор Фомин Виктор Викторович ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); проректор по клинической работе и дополнительному профессиональному образованию, Институт клинической медицины имени Н.И.Склифосовского, кафедра факультетской терапии №1, заведующий кафедрой;

**Официальные оппоненты:**

- Батюшин Михаил Михайлович, доктор медицинских наук, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра внутренних болезней №2, профессор кафедры;

- Прокопенко Елена Ивановна, доктор медицинских наук, ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», факультет усовершенствования врачей, кафедра трансплантологии, нефрологии и искусственных органов, профессор кафедры;

- Стаценко Михаил Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО "Волгоградский государственный медицинский университет" Минздрава России, кафедра внутренних болезней, заведующий кафедрой-дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация:** ФГАОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва в своем положительном заключении, составленном доктором медицинских наук, профессором, Томилиной Натальей Аркадьевной – заведующей кафедрой нефрологии и доктором медицинских наук Волгиной Галиной Владимировной – профессором кафедры нефрологии указала что, диссертационная работа Муркамилова Илхама Торобековича «Распространённость, клинико-патогенетические аспекты формирования хронической болезни почек у жителей городской и сельской местности в Кыргызской Республике», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной проблемы - клиникофункциональная характеристика факторов риска развития и прогрессирования ХБП у жителей городской и сельской местности, что имеет важное теоретическое и практическое значение для специальностей нефрология и внутренние болезни. Диссертация полностью соответствует требованиям п.15 «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), утвержденным приказом ректора от 31.01.2020 г. №0094/Р, предъявляемым к докторским диссертациям по специальностям 14.01.29 - Нефрология и 14.01.04 - Внутренние болезни, а ее автор Муркамилов Илхам Торобекович, достоин

присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.29 - Нефрология и 14.01.04 - Внутренние болезни.

Соискатель имеет 46 научных работ, из них 31 работа по теме диссертации общим объемом 8,45 печатных листа, из них публикаций в которых отражены результаты диссертации в рекомендованных рецензируемых изданиях ВАК при Минобрнауки России - 21( в том числе 11 из них индексируемые в международной базе Scopus).

**Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:**

1.**Муркамилов И.Т.** Взаимосвязь ремоделирования сонных артерий и геометрии левого желудочка у вольных с хроническим гломерулонефритом / **И.Т. Муркамилов, К.А. Айтбаев, А.Ш.Сарыбаев, В.В.Фомин, И.Г. Гордеев, З.Р. Райимжанов, Н.А. Реджапова, Ф.А.Юсупов // Кардиология. 2018.Т.58. №4. С.45-52.**

2.**Муркамилов И.Т.** Взаимосвязь параметров центральной гемодинамики и цитокинового профиля при хронической болезни почек в сочетании с цереброваскулярными заболеваниями / **И.Т. Муркамилов, И.С. Сабилов, В.В. Фомин, Ж.А. Муркамилова, А.И. Сабирова, Л.Г. Цой, К.А. Айтбаев, Н.А. Реджапова, Ф.А. Юсупов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019.Т.119. №6. С.65-71.**

3.**Муркамилов И.Т.** Провоспалительные цитокины у больных с хронической болезнью почек: в фокусе интерлейкин-6 / **И.Т. Муркамилов, К.А. Айтбаев, В.В. Фомин, Ж.А. Муркамилова, И.С. Сабилов, З.Р. Райимжанов, Н.А. Реджапова, Ф.А. Юсупов // Архивъ внутренней медицины. 2019.Т.50. №6. С.428-433.**

На автореферат поступили отзывы от: доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры внутренних болезней №5 факультетской терапии №1, ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия Минздрава России, г.Владикавказ – Дзгоевой Фатимы

Уругзмаковны; доктора медицинских наук, профессора заведующего кафедрой терапии и профессиональных болезней медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова, института медицины экологии и физической культуры ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» Минздрава России, г. Ульяновск – Шутова Александра Михайловича; доктора медицинских наук, доцента, Заслуженного врача РФ, профессора кафедры госпитальной терапии им. академика П.Н. Лукомского, лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г.Москва – Кокорина Валентина Александровича; докторамедицинских наук, профессора заведующего кафедрой терапии института профессионального образования, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск- Гринштейна Юрия Исаевича.; академика РАН, Президента Российского медицинского научного общества терапевтов, доктора медицинских наук, профессора кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва – Мартынова Анатолия Ивановича.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

ФГАОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что два из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.



В связи с тем, что диссертация выполнена по двум специальностям 14.01.29 - Нефрология и 14.01.04 - Внутренние болезни в состав диссертационного совета с правом решающего голоса введены шесть докторов наук по специальности 14.01.04 - Внутренние болезни: Новикова Нина Александровна - доктор медицинских наук; Остроумова Ольга Дмитриевна - доктор медицинских наук; Морозова Татьяна Евгеньевна - доктор медицинских наук; Федорова Татьяна Алексеевна - доктор медицинских наук; Комиссаренко Ирина Арсеньевна - доктор медицинских наук; которые являются членами диссертационного совета ДСУ 208.001.11 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 28.05.2020г. № 0457/Р.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

Доказано, что распространенность хронической болезни почек со снижением рСКФ, оцененной по цистатину С (метод F.J.Ноек), в популяции жителей Кыргызской Республики выше среди жителей городской местности, чем сельской местности, и особенно в когорте больных терапевтического профиля.

Установлено, что факторами риска развития ХБП у жителей городской местности Кыргызской Республики являются избыточная масса тела, гиперхолестеринемия и гиперурикемия. У жителей сельской местности ХБП чаще ассоциирована с ожирением ( $ИМТ > 30 \text{ кг/м}^2$ ) и высокой частотой артериальной гипертензии.

Установлено, что у жителей Кыргызской Республики независимо от места проживания снижение фильтрационной функции почек, оцененное по формулам СКД-ЕРІ и F.J.Ноек, является независимым фактором развития структурных изменений сонных артерий и ремоделирования левого

желудочка сердца по концентрическому типу. При повышении содержания цистатина С в сыворотке крови регистрируется изменение геометрии левого желудочка с концентрическим типом гипертрофии, ухудшением его диастолической функции и повышением жесткости сосудистой стенки. Формированию концентрического типа ремоделирования левого желудочка у лиц с ХБП предшествует развитие атеросклероза сонных артерий. При наличии ХБП выявляется прямая достоверная взаимосвязь уровня цистатина С сыворотки с показателями периферического и центрального АД.

Доказано, что среди жителей городской местности с ХБП в отличие от жителей сельской местности отмечаются более высокие уровни  $\beta_2$ -микроглобулина в сыворотке крови и моче. Установлена обратная зависимость между показателями  $\beta_2$ -микроглобулина в сыворотке крови и моче и СКФ, что подтверждает значение определения  $\beta_2$ -микроглобулина как интегрального маркера развития ХБП и его осложнений.

У больных ХБП независимо от места проживания продемонстрирована роль хронического воспаления с повышением продукции ФНО-альфа и ИЛ-6 в прогрессировании атеросклероза и увеличении жесткости сосудистой стенки; при этом выявлена прямая корреляция факторов воспаления ИЛ-6и ФНО-альфа с уровнем  $\beta_2$ -микроглобулина в сыворотке крови и его экскреции с мочой. Высокие сывороточные уровни маркеров воспаления ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  могут рассматриваться и как факторы прогрессирования хронической болезни почек.

Доказано, что концентрация фактора роста фибробластов-23 (ФРФ23) в крови больных на преддиализной стадии ХБП ассоциируется с нарушениями фосфорно-кальциевого обмена (гиперфосфатемией) и степенью сердечно-сосудистого ремоделирования - нарастанием жесткости сосудистой стенки и повышением центрального и систолического АД.

Установлен комплекс факторов риска прогрессирования хронической болезни почек в зависимости от места проживания больных. У жителей

города факторами риска прогрессирования ХБП являлись сердечно-сосудистые (повышение центрального АД, жесткости сосудистой стенки), увеличение содержания  $\beta_2$ -микроглобулина в крови и моче, воспалительные (уровни ФНО-альфа и ИЛ-6 в крови) и метаболические (гипергомоцистеинемия и гиперлипидемия). Факторами риска прогрессирования ХБП у жителей сельской местности оказались увеличение сывороточной концентрации ИЛ-6, фактора роста фибробластов-23, а также повышение жесткости сосудистой стенки. Показано снижение содержания фолиевой кислоты у больных с ХБП на С3«а» стадии заболевания вне зависимости от места проживания.

### **Теоретическая значимость исследования**

На основании комплексного изучения клинико-патогенетических факторов формирования ХБП у жителей городской и сельской местности Кыргызской Республики было доказано, что распространенность хронической болезни почек выше у городских жителей, что требует специальных алгоритмов их обследования для раннего выявления факторов риска/маркеров прогрессирования ХБП и ее осложнений.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих современных инструментальных и лабораторных методов обследования больных ХБП, в том числе оценка параметров жесткости сосудов и центрального артериального давления на аппарате «АнгиоСкан-01», исследование целого ряда маркеров, ассоциированных спочечной дисфункцией, - концентрации креатинина, цистатина С, гомоцистеина, фолиевой кислоты, фактора роста фибробластов-23, про-воспалительных цитокинов в крови,  $\beta_2$ -микроглобулина в сыворотке крови и моче. Применены современные методы статистической обработки полученных данных.

Раскрыты факторы, влияющие на прогрессирование хронической болезни почек и развитие сердечно-сосудистых осложнений. При этом приведены доказательства того, что определениерасчетной СКФ по



цистатину С, особенно на ранних стадиях ХБП, служит маркером не только почечной дисфункции, но прогнозирует осложнения, в частности сопровождается ухудшением упруго-эластических свойств левого желудочка, повышением жесткости артериальной стенки повышением периферического и центрального АД.

Показана роль циркулирующих цитокинов ИЛ-6 и ФНО-альфа как факторов ускоряющих атеросклероз и способствующих повышению жесткости сосудистой стенки. Повышение провоспалительных цитокинов в крови сопровождается увеличением экскреции мочой  $\beta_2$ -микроглобулина как одного из маркеров поражения тубуло-интерстициального аппарата почки. Кроме того, в группе городских жителей с гиперлипидемией и гиперурикемией выявлено увеличение уровня С-реактивного белка, которое ассоциируется с концентрическим типом ремоделирования левого желудочка. Помимо провоспалительных цитокинов маркером сердечно-сосудистых осложнений при ХБП является фактор роста фибробластов-23. Выявлена корреляция показателя ФРФ-23 с уровнем фосфора сыворотки, показателем жесткости сосудистой стенки и тяжестью артериальной гипертензии. У больных ХБП обнаружены высокие уровни  $\beta_2$ -микроглобулина в сыворотке и в моче и гомоцистеина в сыворотке крови, коррелирующие с показателями почечной дисфункции. Подтверждено значение этих факторов в развитии осложнений ХБП.

Усовершенствованы существующие подходы к обследованию больных ХБП с учетом сывороточных и мочевых биомаркеров для более полной оценки риска осложнений у больных в зависимости от места проживания

**Значение полученных соискателем результатов для практики** подтверждается тем, что материалы диссертации внедрены в практику работы терапевтических отделений Национального Госпиталя МЗ КР, г. Бишкек; ГОУ ВПО КРСУ им. первого Президента Российской Федерации Б.Н. Ельцина, г. Бишкек; КГМА им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, и

используются в педагогическом процессе на кафедре неврологии, нейрохирургии и психиатрии медицинского факультета ОшГУ, г. Ош.

Результаты и практические рекомендации диссертационной работы могут быть использованы в специализированной клинической практике на уровне областных и республиканских учреждений практического здравоохранения для повышения эффективности диагностики и лечения ХБП и ассоциированных с ним заболеваний.

Определена перспектива использования показателей центрального АД, жесткости сосудистой стенки, воспалительных цитокинов, ФРФ-23,  $\beta_2$ -микроглобулина и гомоцистеина, что позволяет оптимизировать лечение больных с ХБП. Применение расчетной формулы F.J. Ноек по цистатину С в общей популяции дает более точную информацию о фильтрационной функции почек больных с одной стороны, а также определяет объем лечебно-диагностической помощи.

Разработан алгоритм выявления больных с высоким риском развития и прогрессирования ХБП с учетом места проживания, что имеет практическую важность в плане первичной и вторичной профилактики для замедления наступления терминальной почечной дисфункции и возникновения сердечно-сосудистых осложнений.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила**, что идея диссертационного исследования базируется на анализе практики и обобщении передового опыта в данной области науки, а само исследование выполнено на высоком методическом уровне, в нем полно и содержательно раскрываются основные разделы работы, которая характеризуется большим количеством объектов исследования (1403 пациента) и разносторонним подходом к решению научных задач. В работе использованы современные методы клинического обследования больных и апробированные методы лабораторных и инструментальных исследований, утвержденных Минздравом Российской Федерации.

Теория диссертации построена на проверяемых фактах и согласуется с опубликованными данными по ее теме. Задачи работы поставлены адекватно, с применением современных методов статистического подсчета и анализом современной российской и зарубежной научной литературы (335 источника, из них 165 отечественных и 170 зарубежных). Используются современные методики сбора и обработки исходной информации. Все исследования зарегистрированы в установленном порядке. Их достоверность подтверждается точностью регистрации первичной документации, в которой полностью отражен объем анамнестических, клинических и функциональных исследований, а также статистическая обработка данных. В процессе исследования на всех этапах были использованы общенаучные методы (синтез, анализ, индукция, дедукция, обобщение, сравнение, логический метод и т.д.). Выводы и предложения логично вытекают из содержания диссертации, отражают решение поставленных задач, научно аргументированы и имеют научно-практическую значимость. Автореферат соответствует содержанию диссертации. По теме диссертации опубликовано 31 статья, в которых отражены основные результаты диссертации, из них 21 публикация - в рекомендованных рецензируемых изданиях ВАК при Минобрнауки России (в том числе 11 - в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus).

#### **Личный вклад автора**

Автору принадлежит идея исследования и ее реализация на всех этапах: планирования, определения методологии, создания и постановки методик, сбора научного материала, анализа, статистической обработки и интерпретации полученных данных. Автором самостоятельно определены цель, задачи и разработан дизайн исследования. Соискатель лично осуществлял все этапы диссертационной работы и принимал непосредственное участие в получении исходных данных и апробации результатов. В публикациях, написанных в соавторстве, вклад автора является основным.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критериям внутреннего единства, с наличием плана исследования, непротиворечивой методологической платформы, основной идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью соответствует требованиям п. 15 «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)», утвержденным приказом ректора Сеченовского Университета от 31.01.2020 г. №0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

На заседании 14 июня 2022 года диссертационный совет принял решение присудить Муркамилову Илхаму Торобековичу ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 27 человек, из них 10 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации (5 докторов наук по специальности 14.01.29 - Нефрология и 5 докторов наук по специальности и 14.01.04 - Внутренние болезни), участвовавших в заседании, из 33 человек, входящих в состав совета (дополнительно введены на разовую защиту 5 человек), проголосовали: за присуждение ученой степени – 26, против присуждения ученой степени – нет, недействительных бюллетеней – 1.

Председатель  
диссертационного совета  
Ученый секретарь  
диссертационного совета  
«16» июня 2022



Подзолков Валерий Иванович

Брагина Анна Евгеньевна