

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Стаценко Михаила Евгеньевича на диссертацию Муркамилова Илхама Торобековича «Распространённость, клинико-патогенетические аспекты формирования хронической болезни почек у жителей городской и сельской местности в Кыргызской Республике», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.29 - «Нефрология» и 14.01.04 - «Внутренние болезни»

Актуальность темы

Актуальность темы исследования обусловлена тем, что согласно первому глобальному отчету о распространенности почечных заболеваний один из десяти человек в мире имеет признаки хронической болезни почек (ХБП). Среди стран с высоким доходом, наибольшая встречаемость ХБП (по 24%) зарегистрирована в Саудовской Аравии и Бельгии, за ними следуют Польша (18%), Германия (17%), Великобритания (16%) и Сингапур (16%). В то же время, наименьшая частота ХБП в странах с высоким доходом отмечена в Норвегии и Нидерландах (5%). Несмотря на то, что в странах с высоким доходом только 0,1-0,2% населения получают гемодиализ или трансплантацию, на эти цели тратится примерно 4% государственного бюджета, выделяемого органам здравоохранения. В настоящее время ХБП во всем мире признана ведущей проблемой общественного здравоохранения. Важно подчеркнуть, что глобальный рост заболеваемости ХБП обусловлен, прежде всего, увеличением частоты распространенности таких болезней как артериальная гипертензия (АГ), ожирение, сахарный диабет (СД), а также общим старением

населения. Исследователи во главе с Vello отмечают, что не во всех регионах население имеет доступ к исследованиям по выявлению ХБП. К примеру, исследование сывороточного креатинина для определения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) было доступным только в 18% стран, а протеинурии – только в 8%. В ранее проведенных исследованиях, основанных на определении альбуминурии и снижении расчетной СКФ, был обнаружен рост распространенности ХБП с 10,0 до 13,1% в период с 1988–1994 по 1999–2004 г. При определении ХБП исключительно по расчетной СКФ менее 60 мл/мин на 1,73м² приблизительная распространенность составляет 2,5–11,2% среди населения Европы, Северной Америки, Азии и Австралии. А при определении ХБП по двум признакам – наличию альбуминурии и снижению расчетной СКФ – распространенность ХБП возрастает до 10,5–13,1%. По последним данным, число больных в мире с терминальной стадией ХБП, нуждающихся в заместительной почечной терапии, оценивается от 4,902 до 7,083 млн человек. Через влияние на сердечно-сосудистый риск и развитие необратимой ренальной дисфункции, ХБП напрямую воздействует на глобальное бремя заболеваемости и смертности во всем мире. По данным литературы, факторы риска развития и прогрессирования ХБП различаются в зависимости от расы, пола, возраста, а также условий и места проживания людей. В связи с этим, диссертационная работа Муркамилова Илхама Торобековича является несомненно актуальной.

Научная новизна

В представленной диссертационной работе впервые проведен анализ частоты встречаемости дисфункции почек, основанный на измерении концентрации сывороточного креатинина и цистатина С.

Диагностика ХБП на ранней стадии вызывает затруднения, связанные с длительным и практически бессимптомным её течением. Во многих случаях, проявления ХБП протекают под маской социально-значимых заболеваний внутренних органов. При таком сочетании необходимо, в первую очередь, исключить ХБП с помощью лабораторных методов исследования. Примечательно, что в диссертации Муркамилова И.Т в качестве обследуемых были отобраны лица с высоким риском развития и прогрессирования ХБП. В частности, пациенты с АГ, СД 2-го типа, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), сердечно-сосудистыми и атеросклеротическими заболеваниями, ожирением и т.д. Автором установлено, что распространенность ХБП С1 и С2 стадий в городской местности составила 20,3% и 18,6% - в сельской местности. Следует также подчеркнуть, что впервые автором на большой выборке пациентов получены новые данные о распространенности стадий ХБП с использованием современного биомаркера ХБП - цистатина С крови. Распространенность незначительного снижения расчетной СКФ с использованием цистатина С по методике F.J. Ноек составила 47,0%. По этой же формуле у 17,9% обследуемых лиц выявлялось умеренное снижение расчетной СКФ. В дальнейшем, как показали результаты детального анализа работы, увеличение содержания цистатина С сыворотки крови статистически значимо коррелирует со СКФ. Причем, связь оказалась более значимой на начальных стадиях ХБП. Этот факт является весьма ценным для практической нефрологии, так как высокие уровни цистатина С крови могут служить лабораторным предиктором не только ХБП, но и коморбидных заболеваний.

Автором впервые показано, что у больных ХБП, проживающих в городской местности, содержание сывороточного цистатина С значимо выше, а величина расчетной СКФ существенно ниже по сравнению с жителями сельской местности. Полученный результат можно считать

новым, так как в современной литературе отсутствуют сведения о содержании цистатина С крови с учетом условий и места проживания людей. В обследуемой выборке отчетливо продемонстрировано, что у лиц с ХБП высокие концентрации цистатина С сочетались с повышенными уровнями артериального давления (АД). Безусловно, этот факт свидетельствует о том, что при наличии стойкого повышения уровня АД необходимо проводить скрининг пациентов на предмет выявления ХБП. Автором также впервые показано, что у жителей сельской местности ХБП достоверно чаще ассоциировалась с артериальной гипертензией, ожирением и увеличением частоты сердечных сокращений. Кроме того, в работе Муркаилова И.Т. впервые установлено, что наряду с избыточным весом и протеинурией, факторами риска развития и прогрессирования ХБП у лиц, проживающих в городской местности, являются анемия, а также нарушения метаболизма липидного и пуринового обменов. Вместе с тем, среди обследованных пациентов из городской местности наиболее часто выявлялись лица с повышенным содержанием в сыворотке крови β_2 -микроглобулина и фактора роста фибробластов-23. Уместно отметить, в этой связи, что автором впервые продемонстрирована тесная зависимость между повышением уровня β_2 -микроглобулина как в сыворотке крови, так и в моче со снижением расчетной СКФ. Полученные результаты исследований Муркаилова И.Т. вносят, с одной стороны, существенную лепту в процесс скрининговой диагностики ХБП, а с другой – выделяют группы пациентов с высоким риском прогрессирования почечной недостаточности. Отдельного внимания заслуживают полученные автором результаты, касающиеся оценки уровня фолиевой кислоты у лиц с ХБП. Так, автором впервые показано, что у пациентов с ХБП более низкие уровни фолиевой кислоты отмечались на СЗ«а» стадии заболевания. С практической точки зрения

эти результаты означают, что меры по восполнению дефицита фолиевой кислоты на СЗ «а» стадии ХБП могут иметь двойной терапевтический эффект: во-первых, произойдет снижение сердечно-сосудистого риска, которое, в свою очередь, приведет к замедлению темпов прогрессирования почечной недостаточности.

В работе Муркамилова И.Т. детально рассмотрены также роль и значение других биомаркеров ХБП в развитии сердечно-сосудистых осложнений. В частности, установлена тесная корреляционная взаимосвязь уровней гомоцистеина с содержанием кальция сыворотки крови.

Научно-практическая значимость исследования

В исследовании научно обоснована и оценена роль лабораторных биомаркеров в развитии и прогрессировании ХБП для проведения скрининга и мониторинга течения почечной недостаточности. Безусловно, выявление дисфункции почек с использованием сывороточного цистатина С и β_2 -микроглобулина у лиц с заболеваниями внутренних органов позволяет облегчить работу врачей, оказывающих первичную специализированную медико-санитарную помощь больным терапевтического профиля. Полученные Муркамиловым И.Т. данные имеют практическое значение и позволяют разработать алгоритм выявления лиц с высоким риском развития и прогрессирования ХБП в зависимости от их места жительства. Практические рекомендации, полученные в ходе исследования, полностью реализуемы и доступны. Выявление скрытой патологии почек у больных с АГ, СД 2-го типа, ожирением с использованием сывороточного цистатина С безусловно является востребованным в клинической практике. Одновременное исследование концентрации β_2 -микроглобулина в сыворотке крови и моче у больных с АГ, СД 2-го типа, ожирением позволяет

отдифференцировать клубочковую патологию почек от канальцевой. У пациентов с ХБП и наличием почечной недостаточности оценка уровня сывороточного гомоцистеина и фолиевой кислоты позволяет провести стратификацию сердечно-сосудистого риска. У лиц с заболеваниями внутренних органов и наличием ХБП неинвазивная диагностика ригидности сосудистой стенки представляется весьма полезной, так как, по её параметрам можно судить не только о формировании ХБП, но и прогрессировании почечной недостаточности, а также развитии сердечно-сосудистых осложнений. Важно подчеркнуть, что выполненные автором исследования по выявлению дисфункции почек с использованием лабораторных биомаркеров, в полной мере могут проводиться и в сельских регионах страны, где по-прежнему ХБП либо не диагностируется, либо диагностируется крайне редко.

Внедрение в практику результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность медицинских организаций, оказывающих лечебно-профилактическую помощь взрослому населению города Бишкек (акт о внедрении результатов диссертации в лечебный процесс). Материалы диссертации отражены в научных публикациях, используются в учебном процессе студентов, на циклах повышения квалификации врачей-терапевтов в рамках непрерывного медицинского образования (акт о внедрении результатов диссертации в учебный процесс).

Достоверность научных положений, результатов исследования и выводов

Достоверность результатов исследования обусловлена репрезентативностью обследованной выборки, использованием

корректных и современных методов исследования, а также статистической обработки материалов. В работе использовалась комплексная методика, включающая такие методы, как изучение и обобщение опыта, монографического описания, аналитический, статистический, сравнительного статистического анализа.

Структура, объем и содержание диссертационной работы

Диссертация изложена на 237 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, глав «Материалы и методы исследования», «Результаты», «Обсуждение», заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 44 таблицами и 44 рисунками. Список литературы содержит 335 источников, из которых 168 отечественных и 167 зарубежных.

Введение имеет все необходимые составляющие элементы для обоснования актуальности исследования, формулировки цели и задач, определения научной новизны, практической значимости работы и представления основных положений, выносимых на защиту.

В **первой главе** подчеркиваются современные представления о ХБП, факторах его риска развития и прогрессирования, возможности лабораторной диагностики ХБП на современном уровне. Представлены роль и значение цистатина С, β 2-микроглобулина и гомоцистеина как маркеров формирования и прогрессирования ХБП. Проведен тщательный анализ литературных данных о значении фактора роста фибробластов-23, жесткости сосудистой стенки, воспалительных и противовоспалительных цитокинов. Подробно изложены факторы риска и прогрессирования ХБП.

Во **второй главе** подробно освещаются основные методические подходы, использованные в исследовании, представлена

характеристика его базы. Автором раскрыт поэтапный и комплексный подход к проведению исследования, подобраны и разработаны адекватные методики для достижения цели и решения поставленных задач. Была разработана комплексная методика исследования и специальный статистический инструментарий, произведен сбор материала на основе разработанного статистического инструментария, обработка и анализ полученных данных, анализ клинико-лабораторных данных больных с учётом места проживания.

В **третьей главе** представлен анализ распространенности факторов риска развития и прогрессирования ХБП у жителей городской и сельской местности в Кыргызской Республике (КР); распространенность стадий ХБП по уровню цистатина С в КР; оценка возможностей использования расчетных методов оценки СКФ в зависимости от нозологического типа социально-значимых заболеваний; показатели центральной гемодинамики и содержание цистатина С у жителей городской и сельской местности в КР; уровень β_2 -микроглобулина в сыворотке крови и моче у больных с ХБП в зависимости от места проживания; клинико-функциональные особенности метаболизма гомоцистеина и фолиевой кислоты у жителей городской и сельской местности; взаимосвязь между концентрацией фактора роста фибробластов-23 и показателями центральной гемодинамики у больных с ХБП, а также параметры жесткости сосудов и цитокиновый профиль у жителей городской и сельской местности в КР.

В **четвертой главе** представлено состояние сердечно-сосудистой системы у больных хронической болезнью почек в городской и сельской местности в Кыргызской Республике. Проведен анализ структуры сердечно-сосудистых осложнений и цереброваскулярных расстройств у больных ХБП, проживающих в городской и сельской местности КР. Изучены структурно-функциональные изменения сонных артерий и

ремоделирования левого желудочка у больных ХБП. Отдельно выделены роль гипертриглицеридемии, как фактора прогрессирования ХБП и изменения геометрии левого желудочка, у больных с ХБП. Продемонстрировано значение гипертриглицеридемии и ее ассоциации с ХБП, как фактора прогрессирования структурной перестройки сердечно-сосудистой системы.

В **пятой главе** обобщаются и обсуждаются основные результаты исследования, подводятся его итоги, которые свидетельствуют о решении поставленных задач. Выводы полностью соответствуют поставленным задачам и заявленной цели исследования, вынесенные на защиту положения полностью научно обоснованы согласно полученным результатам. Практические рекомендации имеют конкретный характер и подтверждают теоретическую и практическую значимость выполненной диссертации.

Автореферат составлен в соответствии с установленными требованиями и полностью отражает материалы диссертационного исследования. Работа написана хорошим литературным языком, легко и с интересом читается. Она грамотно структурирована и оформлена, проиллюстрирована таблицами и наглядными рисунками.

Принципиальных замечаний по содержанию работы нет.

В качестве научной дискуссии хотелось бы задать несколько вопросов:

1. По каким критериям Вы отбирали больных в исследование?
2. При оценке фильтрационной функции почек, по Вашему мнению, какой биомаркер лучше с практической точки зрения, сывороточный креатинин или сывороточный цистатин С?
3. Чем объясняется одновременное повышение β_2 -микроглобулина в сыворотке крови и моче у больных с ХБП?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация 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 завершённой самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой решена такая важная научная проблема как выявление (скрининг) хронической болезни почек, профилактика почечной недостаточности и сердечно-сосудистых осложнений с учетом места проживания людей. Результаты исследования предлагают новые научно-обоснованные подходы и методы к организации здравоохранения. Сформулированные рекомендации могут быть применены на различных уровнях управления системой здравоохранения. Диссертационное исследование проведено на высоком научно-методическом уровне, имеет значительную научную и практическую ценность. Представленная работа соответствует требованиям п. 15 «Положения о порядке присуждения ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)», утвержденного приказом ректора от 31.01.2020 г. № 0094/Р, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор Муркамилов Илхам Торобекович заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.29 – Нефрология и 14.01.04 – Внутренние болезни.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой внутренних болезней

Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждение высшего
образования «Волгоградский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации



Стаценко Михаил Евгеньевич

Подпись д.м.н., профессора, заведующего кафедрой внутренних
болезней Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждение высшего образования «Волгоградский
государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации Стаценко М.Е. заверяю

Ученый секретарь ФГБОУ ВО
ВолгГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук,
профессор, ЗДН РФ



А.А. Воробьев

Адрес организации: Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д.1
Телефон: +7 (8442) 38-50-05
e-mail: post@volgmed.ru

16.05.2022г.