

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук (14.00.05 (3.1.18) – Внутренние болезни), профессора, профессора кафедры нефрологии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова Волгиной Галины Владимировны на диссертационную работу Гуссаовой Сони Сосланбековны на тему «Влияние хирургической коррекции веса на течение хронической болезни почек у больных с морбидным ожирением», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.1.32. Нефрология.

Актуальность темы исследования

Ожирение (ОЖ) является глобальной проблемой общественного здравоохранения и одной из эпидемий нашей эпохи. Последние данные показывают, что во всем мире насчитывается около 600 миллионов человек с ОЖ, и по прогнозу Всемирной федерации по борьбе с ожирением, вследствие стремительного роста его распространенности к 2030 году более 1 миллиарда человек будут иметь избыточную массу тела. Ожирение является хроническим метаболическим заболеванием и независимым фактором риска развития хронической болезни почек (ХБП), тесно связанной с такими коморбидными заболеваниями/состояниями, как артериальная гипертензия (АГ), инсулинорезистентность, метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа, обструктивное апноэ и сердечно-сосудистые заболевания, ускоряющими темпы прогрессирования ХБП и неблагоприятные почечные исходы.

Несмотря на то, что все патофизиологические механизмы, с помощью которых ОЖ может вызвать заболевание почек, до конца не выяснены, наиболее известные механизмы можно разделить на три группы: гемодинамические, метаболические и связанные с резистентностью к инсулину.

Гиперактивация РААС при ОЖ тесно связана с гемодинамическими изменениями и гиперфилтацией и играет важную роль в патогенезе повреждения почек. Считается, что она вторична по отношению к различным факторам: механическим гемодинамическим изменениям, которые приводят к сдавливанию почечной капсулы и паренхимы висцеральным жиром, повышенному внутрибрюшному давлению и прямому гормональному синтезу различных компонентов РААС висцеральным жиром и нейрогормональной стимуляцией, вызванной со стороны симпатической системы (также связана с гиперлептинемией и резистентностью к инсулину).

Внутриклубочковая гипертензия и гиперфльтрация на начальном этапе представляют собой компенсаторно-адаптивные реакции, направленные на обеспечение возросших метаболических потребностей организма в ответ на увеличение массы тела. Однако в последующем повышенное внутриклубочковое давление и гиперфльтрация приводят к повреждению фильтрационного барьера клубочков, вызывая гломеруломегалию, гипертрофию подоцитов и апоптоз, с постепенной гибелью гиперфилтрирующих клубочков, развитием тубулоинтерстициального воспаления и фиброза, прогрессированием нефросклероза. Кроме того, согласно тубулоцентрической гипотезе, гиперфльтрация, связанная с ОЖ, также может иметь канальцевое происхождение, способствует реабсорбции натрия в проксимальных канальцах, что приводит к снижению доставки растворенных веществ в желтое пятно и отключению тубулогломерулярной обратной связи.

Повреждающее действие на почки также оказывают продуцируемые висцеральной жировой тканью повышенные уровни циркулирующих нескольких провоспалительных адипокинов, таких как лептин, резистин или фетуин-А и активные формы кислорода, которые вызывают системные эффекты и местное воздействие на мезангиальные, канальцевые клетки и подоциты, способствуя неадаптивным реакциям на гиперфльтрацию, а также эктопические отложения и липотоксичность висцерального жира в структурах почек

Компенсаторное увеличение секреции инсулина – гиперинсулинемия при ОЖ, резистентность к инсулину, повышенное высвобождение провоспалительных цитокинов - еще один путь, тесно связанный с заболеванием почек, вызванным ОЖ. Резистентность к инсулину зависит от увеличения жировой массы и модуляции адипокинов, которая возникает вследствие последнего. Резистентность к инсулину способствует компенсаторной секреции инсулина, а сам по себе инсулин оказывает различное воздействие на почки. Инсулин участвует в функции подоцитов и модуляции актинового цитоскелета. Таким образом, повышенная секреция инсулина влияет на селективность барьера клубочковой фильтрации, что увеличивает проницаемость альбумина, способствует окислительному стрессу, апоптозу подоцитов и гипертрофии оставшихся подоцитов, воздействует на проксимальные канальцы почек с образованием трансформирующего фактора роста β (TGF- β) и коллагена IV, что в конечном итоге приводит к гломерулосклерозу. Положительным моментом является то, что ОЖ, а также ассоциированная с ним ХБП, в значительной мере предотвратимы при условии своевременного эффективного снижения веса и устранения сопутствующих

метаболических нарушений, что можно достичь при комплексном воздействии, включающем коррекцию образа жизни и характера питания, современные медикаментозные интервенции. Несмотря на влияние ОЖ на ХБП и сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, терапевтические стратегии борьбы с ХБП, связанной с ожирением, десятилетиями ограничивались ренин-ангиотензиновой блокадой. Однако при тяжелых формах ОЖ, характеризующихся наиболее высокой риском жизнеугрожающих органных поражений, эффективность консервативного лечения очень низкая: лишь у 5-10% пациентов с морбидным ожирением (МО) удается достичь и удержать целевые значения индекса массы тела, гликемии, липидного обмена, АД.

Бариатрические операции, демонстрирующие в последние годы всё большую эффективность, являются порой единственным эффективным способом лечения, обеспечивающим устойчивую потерю веса и улучшение течения сопутствующих заболеваний, связанных с патологическим ожирением.

В нефрологии поражения почек, связанные с ОЖ, - это нечто большее, чем просто обусловленная ОЖ гломерулопатия, которая включает гломеруломегалию и фокальный сегментарный гломерулосклероз, и включает такие заболевания почек как диабетическая нефропатия, острый канальцевый некроз или гипертонический нефросклероз и другие.

В этой связи диссертационная работа Гуссаовой С.С., посвященная в целом многостороннему изучению ассоциированного с ОЖ поражения почек, а в частности, оценке влияния хирургической коррекции веса на течение ХБП у пациентов с МО, является актуальной и современной.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором использованы в качестве теоретической и методологической базы труды ведущих отечественных и зарубежных специалистов в изучаемой области. Дизайн исследования и выбранные лабораторные методы исследования соответствуют поставленным задачам. Достоверность результатов и выводов диссертационной работы, полученных по итогам изучения большой группы из 240 пациентов с установленным диагнозом МО, подтверждаются применением комплексных методов исследования: клинико-лабораторного обследования пациентов с применением специальных методик (определение методом иммуноферментного анализа в моче уровня маркера подоцитарного повреждения - нефрина, определение в сыворотке крови уровня адипоцитокинов - лептина, резистина) до хирургического лечения и на фоне

коррекции массы тела через 1 год и 5 лет после проведения различных бариатрических операций. Совокупность полученных данных позволяет считать сформулированные научные положения обоснованными. Выводы соответствуют поставленной цели и задачам исследования, вытекают из полученных результатов и отражают научную и практическую значимость работы.

Материал представлен в систематизированном виде с использованием современных методов статистической обработки данных, адекватных для медицинских исследований. Особенным достоинством статистического анализа в работе является применение метода временных рядов, что позволяет адекватно оценивать течение заболевания.

Достоверность и новизна исследования и полученных результатов

Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертационной работе, подтверждаются результатами собственных наблюдений и согласуются с результатами ранее опубликованных исследований. Сформулированные выводы соответствуют поставленным задачам, которые подтверждаются убедительными фактическими данными и достаточно полно раскрывают цель научной работы.

Гуссаовой С.С. проведено комбинированное ретроспективно-проспективное когортное исследование, в котором у пациентов с МО до и после бариатрических операций оценена динамика антропометрических, клинических и лабораторных показателей и проведен детальный анализ показателей повреждения почек, включая как традиционные маркеры ХБП, так и не определяемую в рутинной клинической практике нефринурию - маркера повреждения подоцитов, активно вовлекаемых при ожирении вследствие изменения внутрисочечной гемодинамики, повреждающего воздействия компонентов активированной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, продуцируемых жировой тканью адипокинов, продуктов окисления липидов, а также эктопического накопления жира. В этом состоит научная новизна диссертационной работы.

Таким образом, научные положения, выводы и практические рекомендации обоснованы и соответствуют результатам исследования, что обеспечено репрезентативной выборкой пациентов, высоким методическим и методологическим уровнем работы, использованием современных методов статистической обработки полученных данных.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Научная значимость диссертационной работы Гуссаовой С.С. обусловлена новыми данными о влиянии снижения веса на ведущие патогенетические механизмы, лежащие в основе развития ХБП у пациентов с МО. С помощью анализа логистической регрессии выделены наиболее значимые факторы благоприятного и неблагоприятного прогноза ХБП у пациентов, имеющих показания к хирургической коррекции веса. Предложен метод ранней (доклинической) диагностики ассоциированного с ОЖ поражения почек, основанный на определении уровня в моче белка нефрина.

Результаты исследования, полученные в рамках диссертационной работы, представляют научный интерес, поскольку расширяют представления о механизмах развития поражения почек при МО и на основе полученных знаний позволяют разрабатывать новые перспективные направления терапевтического воздействия с целью торможения поражения почек. Результаты имеют и практическую значимость, могут использоваться в клинической практике (ранняя диагностика и мониторинг течения ХБП с помощью традиционных маркеров и оценки нефринурии, модель оценки прогноза ХБП на основе анализа наиболее значимых факторов). Результаты исследования могут быть использованы в образовательном процессе в медицинских вузах и учреждениях дополнительного профессионального образования на циклах повышения квалификации врачей.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.32 Нефрология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, пунктам 4, 10, 13 паспорта специальности.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По результатам диссертационного исследования автором опубликовано 5 научных статей в рецензируемых журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, 2 статьи в издании, индексируемом в международной базе Scopus. Результаты работы достаточно полно доложены на научно-практических мероприятиях.

Структура и содержание диссертации

Диссертация изложена на 129 страницах машинописного текста, иллюстрирована 25 рисунками и 33 таблицами. Состоит из «Введения», «Обзора литературы», глав «Материалы и методы», «Результаты исследования», «Обсуждение», а также «Выводов», «Практических рекомендаций» и указателя литературы. Список литературы содержит 145 источников, в том числе 45 отечественных и 100 иностранных.

В разделе «Введение» автор приводит обоснование актуальности темы исследования, формулирует цель и задачи, обосновывает научную новизну и практическую значимость работы, а также основные положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы посвящен анализу современных отечественных и зарубежных источников по теме диссертации. Освещены последние актуальные данные о патогенезе ассоциированной с ожирением хронической болезни почек, подробно описаны возможные методы оценки скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов с ОЖ с указанием преимуществ и недостатков каждого из них. Охарактеризованы разные типы бариатрических операций. Проанализированы имеющиеся доступные данные исследований об эффективности влияния бариатрических операций на снижение массы тела, течение сахарного диабета, а также на СКФ и протеинурию, подходы к их интерпретации.

В главе «Материалы и методы» представлен дизайн диссертационного исследования, критерии включения и невключения в исследование, подробно описаны методики разных типов бариатрических операций с красочными иллюстрациями, а также общая характеристика обследованных пациентов с морбидным ожирением.

Глава, посвященная собственным исследованиям автора, содержит рисунки и таблицы, в которых наглядно представлены основные полученные результаты исследования.

Выводы полностью соответствуют поставленным задачам, практические рекомендации актуальны для применения в практике.

Таким образом, диссертация Гуссаовой С.С. является завершенным научным трудом. Научные положения, результаты, полученные автором, выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам исследования, научно аргументированы и имеют научно-практическую значимость.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат диссертационной работы Гуссаовой Сони Сосланбековны соответствует требованиям ВАК Российской Федерации к объему и форме и отражает основные материалы и полученные результаты диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Принципиальных замечаний по диссертационному исследованию нет. Имеются единичные стилистические погрешности, не умаляющие общую положительную оценку диссертационной работы Гуссаовой С.С. При анализе результатов исследования Гуссаовой С.С. в порядке дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. В вашем исследовании присутствовали пациенты с морбидным ожирением и ХБП не тяжелее стадии 3б. Есть ли данные литературы о проведении бариатрических операций у пациентов с более тяжелыми стадиями ХБП? Выполняют ли эти операции диализным пациентам и пациентам с трансплантированной почкой, каковы их результаты?
2. Возможно ли ухудшение течения ХБП у пациентов с ранее поведенной бариатрической операцией, если пациент удерживает вес? Что может влиять в таком случае на течение ХБП?
3. Какие риски бариатрической хирургии и пути их преодоления?

Заданные вопросы вызваны большим клиническим интересом к представленной работе и не влияют на её высокую оценку.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Гуссаовой Сони Сосланбековны на тему «Влияние хирургической коррекции веса на течение хронической болезни почек у больных с морбидным ожирением», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение важной научной задачи современной нефрологии, связанной с повышением эффективности диагностики и лечения хронической болезни почек у пациентов с морбидным ожирением, что соответствует требованиям п. 16 «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)»,

утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. N 0692/P, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Гуссаова Соня Сосланбековна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.32 Нефрология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор (14.00.05 (3.1.18) – Внутренние болезни),
профессор кафедры нефрологии ФДПО

ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический
университет им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ

Волгина Галина Владимировна

Подпись:

 — Г. В. Волгина

«20» февраля 2023 г.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Г. В. Волгиной заверяю:

Ученый секретарь

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Ми
доктор медицинских наук, профессор

Министерства
Здравоохранения
Российской Федерации

 Ю. А. Васюк

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Московский государственный медико-
стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1

Тел.: +7 (495) 609-67-00

E-mail: msmsu@msmsu.ru

Официальный сайт: <https://www.msmsu.ru/>