

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук (14.00.41 - Трансплантология и искусственные органы) Прокопенко Елены Ивановны 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 исследования

В настоящее время повсеместно наблюдается рост заболеваемости хронической болезнью почек (ХБП), которая является одним из серьезных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Так, распространённость ХБП, особенно в последние годы, стала сопоставимой с такими социально значимыми заболеваниями, как ожирение, артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД) 2-го типа. Например, среди больных с АГ и СД 2-го типа распространённость ХБП составляет 28% и 40%, соответственно. Кроме того, признаки снижения почечной функции выявляются у каждого третьего больного с хронической сердечной недостаточностью, а в пожилом возрасте частота встречаемости ХБП составляет более 36%. Многими исследованиями показано, что ХБП, особенно в поздних стадиях, имеет не только медицинское, но и социальное значение из-за высоких показателей инвалидности, смертности и расходов на лечение.

Распространённость ХБП различается в странах с высоким уровнем жизни и качеством оказания медицинской помощи и в государствах со средним и низким доходом населения. Важно отметить, что анализ факторов риска развития и прогрессирования ССЗ и ХБП, а также целенаправленное воздействие на данные факторы значительно снижает число новых случаев терминальной почечной недостаточности. Поэтому повышение

эффективности и качества первичной медико-профилактической помощи пациентам с ХБП напрямую связано с предотвращением ССЗ, что может быть обеспечено внедрением методов мониторинга, алгоритмов прогнозирования ХБП у пациентов, проживающих в городской и сельской местности. Диссертационная работа Муркамилова И.Т. связана с изучением частоты встречаемости ХБП среди лиц с различными заболеваниями внутренних органов и клинико-патогенетических аспектов ее развития, что обуславливает актуальность диссертации.

Соответствие содержания диссертации, указанной на титульном листе специальности

В диссертационной работе Муркамилова И.Т. впервые представлены данные по распространенности и клинико-патогенетические характеристики хронической болезни почек у жителей, проживающих в городской и сельской местности, что в полной мере отвечает паспорту специальностей 14.01.29 – нефрология и 14.01.04 – внутренние болезни.

Идея работы базируется на анализе распространенности, тщательном изучении факторов риска развития и прогрессирования ХБП в зависимости от места проживания больных.

Цель диссертации изложена и сформулирована конкретно и полностью соответствуют выводам и основным положениям, изложенным в работе.

Для достижения поставленной цели автором сформулированы следующие задачи:

1. Изучить частоту встречаемости снижения почечной функции по уровню креатинина и цистатина С сыворотки крови.
2. Провести анализ факторов риска и прогрессирования хронической болезни почек у жителей городской и сельской местности в Кыргызской Республике.

3. Исследовать параметры центральной гемодинамики и сосудистой жесткости при хронической болезни почек у жителей городской и сельской местности в Кыргызской Республике.
4. Провести анализ показателей уровня гомоцистеина и фолиевой кислоты у больных с хронической болезнью почек в зависимости от проживания в городской и сельской местности в Кыргызской Республике.
5. Исследовать концентрации β_2 -микроглобулина в сыворотке крови и в моче у больных с хронической болезнью почек в зависимости от проживания в городской и сельской местности в Кыргызской Республике.
6. Проанализировать содержание фактора роста фибробластов-23 у больных с хронической болезнью почек в зависимости от проживания в городской и сельской местности в Кыргызской Республике.
7. Исследовать профиль цитокинового статуса и его взаимосвязь с сосудистой жесткостью у больных с хронической болезнью почек в зависимости от проживания в городской и сельской местности в Кыргызской Республике.
8. Оценить состояние сердечно-сосудистой системы и функцию почек у больных с хронической болезнью почек в зависимости от проживания в городской и сельской местности в Кыргызской Республике.

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

В представленной работе научные положения и практические рекомендации основаны на результатах изучения распространенности и выявленных клинико-патогенетических особенностях хронической болезни почек с учетом места проживания больных. Контингент обследованных включал пациентов со всеми стадиями ХБП, кроме больных на гемодиализе или с трансплантированной почкой. В работе использованы информативные методы диагностики, при помощи адекватных поставленным задачам методов математического анализа проведена тщательная статистическая

обработка полученных данных, что позволяет подтвердить достоверность полученных результатов.

Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам №2, 4, 5 и 6 паспорта нефрологии. Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.04 – внутренние болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам №2, 3 и 4 паспорта внутренних болезней.

Диссертационная работа изложена на 237 страницах машинописного текста, иллюстрирована 44 таблицами и 44 рисунками. Текст диссертации включает такие разделы как введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты, обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Диссертация хорошо структурирована, написана логично и грамотно, легко читается. Список литературы содержит 335 источников, из которых 165 отечественных и 170 зарубежных.

Актуальность работы, ее научная новизна, теоретическое и практическое значение, сформулированные цели и задачи исследования, а также положения, выносимые на защиту, лаконично отражены **во введении**.

Глава «Обзор литературы» посвящена проблемам ХБП, факторам риска её развития и прогрессирования. В данном разделе автором тщательно изучены и проанализированы современные критерии оценки функционального состояния почек, в том числе биомаркеры ренальной дисфункции. Отражены природа и роль фактора роста фибробластов-23 (ФРФ-23) в прогрессировании ХБП. Кроме того, подробно рассмотрена связь таких факторов, как возраст, пол, нарушения жирового обмена, артериальная гипертензия, ригидность сосудистой стенки с формированием и прогрессированием ренальной дисфункции. Проведён анализ литературных источников, освещающих неиммунные факторы прогрессирования ХБП, в

том числе нарушения углеводного, липидного и пуринового обмена, включая анемию. Следует обратить внимание, что Муркамиловым И.Т. был сделан акцент на роли сывороточных маркеров воспаления в развитии ХБП, что представляется вполне обоснованным.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» автор достаточно подробно описал дизайн исследования, а также представил клинико-демографическую характеристику обследованных пациентов. Из описания проведенных клинических, инструментальных и лабораторных исследований можно сделать вывод, что методы, применяемые автором в исследовании, являются современными и достаточно информативными. На их основе у участников исследования были проанализированы потенциально значимые факторы риска и прогрессирования ХБП с учетом места проживания больных, а также изучены современные биомаркеры ХБП. В частности, анализировались концентрации в сыворотке крови цистатина С, гомоцистеина, β_2 -микроглобулина и ФРФ-23. Стоит отметить, что диссертантом были изучены также цитокиновый профиль и параметры ригидности сосудистой стенки у больных с ХБП на разных стадиях заболевания с учетом места проживания, а состояние сердечно-сосудистой системы исследовалось с помощью таких современных высокоинформативных методов как эхокардиография и ультразвуковая доплерография сосудов шеи.

Положительным моментом проведенного исследования является то, что оно было выполнено на значительном клиническом материале, а функция почек у исследуемых лиц оценена с использованием нескольких расчетных методов. Данное обстоятельство, весьма важное с позиций практической нефрологии, позволило автору по результатам своей диссертационной работы сделать научно-обоснованные выводы и предложить соответствующие практические рекомендации.

Результаты собственных исследований отражены в главе 3.

Большую ценность представляют данные по сравнению различных формул для оценки суммарной функции почек у больных с ХБП. При определении цистатина С была показана значительная распространенность ХБП и ренальной дисфункции среди лиц с различными заболеваниями внутренних органов. Автором для анализа различий оценки ренальной функции исследовалась рСКФ тремя методами - по формулам СКД-ЕРІ, MDRD и Cockcroft-Gault, где значимой разницы в показателях функции почек у лиц городской и сельской местности в целом обнаружено не было, но тяжесть ХБП С5, рассчитанная по уровню креатинина сыворотки крови, была значимо выше среди жителей городов. Нужно отметить, что анализ клиренса креатинина по Cockcroft-Gault показал более высокие значения СКФ по сравнению с другими формулами, особенно на начальных стадиях ХБП, в обеих популяциях. Автор продемонстрировал также корреляционную взаимосвязь цистатина С и β 2-микроглобулина с величиной расчетной скорости клубочковой фильтрации рСКФ.

Был проведен сравнительный анализ частоты встречаемости дисфункции почек в зависимости от методики расчета СКФ. Оказалось, что при использовании расчетной формулы F.J. Ноек и MDRD признаки ренальной дисфункции выявлялись чаще. При сравнении концентрации цистатина С в сыворотке крови у жителей городской и сельской местности, автором получены достоверные различия: у пациентов, проживающих в городской местности, концентрация цистатина С была значимо выше, а величина рСКФ – существенно ниже по сравнению с жителями сельской местности.

Как известно, исследование современных маркеров ХБП открывает новые перспективы для ранней диагностики, лечения и прогнозирования осложнений почечной дисфункции, в том числе – кардиоваскулярных событий. Это находит подтверждение и в работе Муркамилова И.Т., где

прослеживалась значимая связь концентрации цистатина С с уровнем как систолического, так и диастолического артериального давления, а также прямая связь увеличения концентрации цистатина С с повышением центрального (аортального) давления. Эти данные свидетельствуют о том, что уровень цистатин С может быть использован не только для расчета СКФ, но и для оценки риска сердечно-сосудистых осложнений.

Отдельно следует отметить, что впервые на территории Центральной Азии были изучены содержание ФРФ-23 в сыворотке крови у больных с ХБП, проживающих в городской и сельской местности. Показано, что высокое содержание ФРФ-23 в сыворотке крови регистрируется на преддиализных стадиях заболевания. Кроме того, определена положительная связь концентрации ФРФ-23 с фактором некроза опухоли альфа, интерлейкином-6, и обратная связь - с интерлейкином-10. Детально изучена также взаимосвязь сниженной рСКФ со структурно-функциональными изменениями сонных артерий и левых отделов сердца у пациентов ХБП в зависимости от места проживания.

Клинико-функциональная характеристика нарушений в сердечно-сосудистой системе при ХБП приведена автором в **четвертой главе** диссертации. Показано, что среди обследованных пациентов с ХБП наиболее часто встречается эксцентрический тип гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). Автором установлено, что повышенные уровни триглицеридов сыворотки крови, независимо от места проживания пациентов, способствуют не только развитию сердечно-сосудистых осложнений, но и прогрессированию почечной недостаточности. Продемонстрировано, что при ХБП с наличием гипертриглицеридемии значимо чаще встречается концентрический тип ГЛЖ. И наконец, отдельно стоит выделить тот факт, что негативные патофизиологические эффекты гипертриглицеридемии оказались более выраженными у лиц с ХБП, проживающих в сельской местности.

В заключительной **пятой главе**, автор путем сопоставления собственных результатов исследования с соответствующими литературными данными подводит итоги проделанной работы. Полученные данные успешно систематизированы, обсуждены с различных точек зрения. Выводы и практические рекомендации обоснованы и подтверждаются результатами исследования, характеризуются ясностью и содержательностью.

Научные результаты, полученные автором

В диссертационном исследовании Муркамилова И.Т. несомненно получен ряд новых научных данных. Так, впервые автором изучена распространенность ХБП в городской и сельской популяции больных в Кыргызской Республике, а также показан ряд механизмов формирования ХБП в зависимости от места проживания больных. Так, у пациентов с различными заболеваниями внутренних органов, распространённость снижения функции почек (рСКФ менее 90 мл/мин/1,73 м²) по методике F.J. Ноек составила 71,2% и у 36,6% - по уравнению MDRD. Снижение рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² выявлялось у 48,2% обследуемых лиц по F.J. Ноек и по уравнению MDRD - у 25,1%. Автором выдвинуто предположение о том, что оценка функционального состояния почек с использованием формул F.J. Ноек и цистатина С сыворотки крови является более чувствительным лабораторным маркером поражения почек по сравнению с формулами расчета СКФ по MDRD и Cockcroft–Gault. На основании полученных данных разработан алгоритма выявления факторов прогрессирования ХБП в зависимости от места проживания. Преимуществом предложенного алгоритма является простой и быстрый сбор данных, обладающим высокой прогностической точностью. Следует отметить преимущественно практически направленный характер новых научных данных, которые могут быть внедрены в клиническую нефрологию.

Автором четко продемонстрирована тесная взаимосвязь современных биомаркеров поражения почек с экстраренальными осложнениями. Показана роль гипергомоцистеинемии, повышения уровня β 2-микроглобулина, дефицита фолатов и цитокинового дисбаланса в прогрессировании ХБП и развитии ее осложнений.

Оценка внутреннего единства и направленности полученных результатов на решение соответствующей проблемы

Диссертация Муркамилова И.Т. соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается общей целенаправленностью работы, основной идейной линией, взаимосвязью научных положений и выводов.

Научные положения и результаты диссертационной работы объединены общей направленностью исследования на оценку распространенности и клинико-функциональных особенностей формирования хронической болезни почек у жителей городской и сельской местности в Кыргызской Республике. Выводы и практические рекомендации вытекают из содержания диссертационной работы, сформулированы четко и лаконично. Методические приемы, использованные автором при выполнении диссертационного исследования, адекватны цели и задачам исследования.

Практическая значимость полученных результатов.

Основные положения и результаты имеют важное практическое значение. Установлено, что исследование функции почек с помощью цистатина С более информативно на ранних стадиях ХБП. Показано, что при увеличении содержания цистатина С крови необходимо исследование центральной гемодинамики, параметров жесткости сосудистой стенки и проведение эхокардиографического исследования. Автор выявил в городской местности Кыргызской Республики следующие факторы риска развития и прогрессирования ХБП: избыточная масса тела, анемия, гиперхолестеринемия, протеинурия, повышение жесткости сосудистой

стенки. У жителей сельской местности факторами риска развития и прогрессирования ХБП являются артериальная гипертензия, ожирение, увеличение частоты сердечных сокращений, повышение содержания интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли-альфа.

Данные, полученные автором, могут лечь в основу дальнейших разработок в области клинической медицины, способствовать внедрению новых алгоритмов прогнозирования, диагностики и лечения ХБП.

Подтверждение опубликования основных положений, результатов и выводов диссертации

Диссертантом по теме диссертации опубликована 31 статья в рекомендованных рецензируемых изданиях ВАК при Минобрнауки России. Публикаций, в которых отражены основные результаты диссертации – 21, в том числе 11 - из международной базы данных Scopus.

Соответствие автореферата содержанию диссертации

Автореферат построен по принципу доказательства положений, выносимых на защиту, что позволило автору детально раскрыть содержание диссертации. Основное содержание автореферата полностью соответствует тексту диссертации.

Критические замечания и предложения официального оппонента:

Существенных замечаний по оформлению диссертации нет.

В порядке дискуссии хотелось бы задать следующие вопросы:

1. Чем можно объяснить, что у больных с ХБП, проживающих в городской местности Кыргызской республики, содержание цистатина С в сыворотке крови значимо выше, а величина рСКФ - существенно ниже по сравнению с жителями сельской местности?

2. Почему у жителей сельской местности значимо чаще выявляются высокие уровни IL-6 и ФНО-альфа по сравнению с жителями городской местности?
3. Почему наиболее низкие уровни фолатов у пациентов с ХБП определяются именно в стадии 3а?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Муркамилова Илхама Торобековича «Распространённость, клиничко-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 квалификационной научно-исследовательской работой, в которой решена проблема оптимизации ранней диагностики, лечения и наблюдения пациентов с хронической болезнью почек в зависимости от места проживания. Полученные автором результаты достоверны, выводы и заключение обоснованы.

Диссертационная работа базируется на достаточном клиническом материале, написана простым и понятным языком с использованием фактических данных, графического, табличного материала и специальной литературы, правильно оформлена, тема раскрыта полностью, имеются в наличии порядок расчетов, итоговые цифры и результаты сравнения полученных данных. 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 (14.00.41 - Трансплантология и искусственные органы), профессор кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского)


_____ Прокопенко Елена Ивановна

Подпись д.м.н. Прокопенко Е.И.

ЗАВЕРЯЮ

Ученый секретарь государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского), доктор медицинских наук, профессор


_____ Берестень Наталья Федоровна

25.05.2022

Адрес организации: 129110, г. Москва, ул. Щепкина 61/2, корпус 1

Телефон: +7(499) 674-07-09

E-mail: moniki@monikiweb.ru