

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО «Московский государственный
медико-стоматологический университет
имени А.И. Евдокимова»

Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор
Крихели Н.И.



«11»мая2022г.

ОТЗЫВ

ведущего учреждения - ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России о научно-практической ценности диссертации Муркамилова Илхама Торобековича «Распространённость, клинко-патогенетические аспекты формирования хронической болезни почек у жителей городской и сельской местности в Кыргызской Республике», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.29 – Нефрология и 14.01.04 – Внутренние болезни в диссертационном совете ДСУ 208.001.05 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

Актуальность темы диссертации

Хроническая болезнь почек (ХБП), под которой понимают поражение почек любой природы длительностью не менее 3 мес., проявляющееся признаками нарушения структуры и/или функции органа, является предметом интенсивных исследований на протяжении двух последних десятилетий. Это определяется, в первую очередь, неуклонной тенденцией к росту распространенности этой патологии, а также ее значимым вкладом в структуру смертности населения. К настоящему времени установлено, что число больных с ХБП в разных странах составляет в среднем около 10% взрослого населения, и при этом она входит в перечень 20 основных причин смерти, а ее прогрессирование и исход в

терминальную хроническую почечную недостаточность (ТХПН) требует дорогостоящей заместительной почечной терапии, доступность которой в странах с невысоким уровнем дохода до сих пор остается недостаточной. Так в 2010 г. более 2 млн. человек умерли из-за недоступности диализной терапии, а в 2015 г. ХБП стала причиной смерти около 1,2 млн. человек.

Особенностями ХБП являются ее частое латентное течение и развитие на фоне таких патологий как гипертоническая болезнь и в целом различные сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, ожирение и ряд других. Именно эти факторы определяют большую актуальность поставленной в работе И.Т. Муркамилова задачи разработки алгоритма своевременного распознавания ХБП на основе ранней диагностики дисфункции почек. Наряду с этим представляет интерес также и анализ роли социальных факторов в механизмах формирования и прогрессирования ХБП. В настоящее время установлено, что бремя ХБП, и в частности, прогрессирование болезни с развитием ТХПН существенно возрастает в группах населения с низким социально-экономическим статусом, причем, чем ниже последний, тем больше бремя болезни. Как следует из опубликованных данных литературы, распространенность и прогрессирование ХБП могут зависеть также и от географических факторов, сопряженных с различиями в окружающей среде, а также в системе и организации здравоохранения. Это позволяет допустить, что факторы воздействия окружающей среды по-разному действуют на условия жизни в сельской и городской местности при том, что состояние медицинской помощи в этих условиях также различается. Такого рода исследования в современной литературе практически не представлены. В связи с этим данные о распространенности и факторах риска ХБП в условиях города и села, представленные в работе И.Т. Муркамилова, представляют значительный интерес.

Очевидно, что важнейшей предпосылкой профилактики прогрессирования ХБП является своевременная диагностика заболевания, нередко крайне затруднительная в связи латентным его течением в

большинстве случаев. Поэтому поиски новых ранних маркеров дисфункции почек при ХБП имеют особую актуальность. В этой связи заслуживают внимания данные автора о роли в диагностике ХБП таких показателей как уровень в крови цистатина С, содержание в крови и моче β_2 микроглобулина (β_2 -М), уровень в крови фактора роста фибробластов 23 (ФРФ23) и отдельных про- и противовоспалительных цитокинов. Не меньшее значение имеют также результаты изучения связи между выявлением ранних маркеров повреждения почек и формированием патологии сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, актуальность проведенных исследований не вызывает сомнения, ибо они отвечают на многие до конца нерешенные вопросы современной нефрологии и внутренней медицины, касающиеся распространённости, клинико-патогенетических аспектов формирования и прогрессирования ХБП, в том числе их особенностей в зависимости от места проживания. В целом работа Муркамилова Илхама Торобековича представляет определенный научный интерес и обладает несомненной практической значимостью.

Научная новизна исследования, полученных результатов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В выполненном одномоментном сравнительном наблюдательном исследовании впервые на территории Кыргызской Республики (КР) изучены частота и ранние маркеры ХБП, сопутствующей заболеваниям внутренних органов, в зависимости от места проживания. В целом проанализированы клинико-лабораторные данные 1403 больных ХБП из городской (n=1082) и сельской (n=321) местности в возрасте 18 лет и старше.

Получены новые для КР данные, согласно которым частота ХБП составляет 25,7% при сочетанных сердечно-сосудистых заболеваниях, 20,1% - при артериальной гипертензии (АГ), 16,5% - при ишемической болезни сердца (ИБС), 15,1% - при ожирении, 10,9%- при сахарном диабете (СД) 2 типа, 6,5%- при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), 3,2%- при первичных нефропатиях и 2% - при прочих заболеваниях внутренних органов.

Среди 1403 больных частота ХБП 1 и 2 стадий в КР составила 286 (20,3%) и 261 (18,6%), соответственно. При этом установлена сопоставимая частота С1 и С2 стадий болезни среди городских и сельских жителей (20,3% и 18,6% соответственно). Однако у жителей городов в сравнении с сельскими жителями нарушение функции почек было более значительным, о чем свидетельствовало более высокое содержание цистатина С в сыворотке крови, которому сопутствовало значимое снижение показателя расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ).

Получены новые данные об определенных различиях факторов риска развития и прогрессирования ХБП в городской и сельской местностях КР. В частности, у городских жителей такими факторами являлись избыточная масса тела, анемия, гиперхолестеринемия, протеинурия и повышение жесткости сосудистой стенки, тогда как у сельских жителей ими были АГ, ожирение, увеличение частоты сердечных сокращений, а также повышение содержания в крови интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α).

При оценке дисфункции почек у городских жителей отмечена определенная особенность. Она состояла в повышении уровня β_2 -М в сыворотке крови, что отражает снижение рСКФ, при том, что одновременно наблюдалась положительная корреляция концентраций уровней в крови ИЛ-6 и ФНО- α с увеличением экскреции β_2 М с мочой, то есть имела место тубулярная дисфункция. Показано, что у мужчин с ХБП уровни гомоцистеина сыворотки крови значимо выше, чем у женщин, а низкие уровни фолиевой кислоты сыворотки крови отмечены при С3а стадии ХБП.

Заслуживают внимания данные о значимом повышении уровня сывороточного ФРФ23 на преддиализной стадии ХБП и связи его высоких значений с ростом центрального и систолического артериального давления (АД), а также с индексом массы тела (ИМТ) и гиперфосфатемией.

Представляют определенный интерес и результаты, выявляющие при ХБП тесную связь снижения СКФ, рассчитанной по формулам СКD-EPI или F.J. Ноек, со структурной перестройкой сонных артерий и изменением

геометрии левого желудочка. Не менее интересен также тот факт, что формирование атеросклероза сонных артерий при ХБП предшествует развитию концентрического типа ремоделирования левого желудочка. Не меньшее значение имеют и данные, демонстрирующие, что при сочетании ХБП с гипертриглицеридемией выявляются предикторы прогрессирования дисфункции почек и развития сердечно-сосудистых осложнений, что не зависит от места проживания пациентов.

Значимость результатов диссертации для науки и практики

Работа Муркамилова Илхама Торобековича имеет несомненную практическую и определенную научную значимость. Одним из важных результатов исследования являются данные о роли определения уровня в крови цистатина С в диагностике дисфункции почек. Действительно определение содержания цистатина С в сыворотке крови признается одним из современных подходов к наиболее точной оценке клубочковой фильтрации, что приобретает особое значение на ранних стадиях ХБП. Правда, абсолютное и бесспорное диагностическое значение этого метода, все еще мало распространенного в широкой клинической практике, рядом исследователей оспаривается, и тем не менее большинство авторов рассматривает определение содержания цистатина С в крови с расчетом СКФ достаточно надежным мерилем почечной функции.

В представленной работе показано, что у жителей городской местности содержание цистатина С в крови достоверно выше, а рСКФ существенно ниже, то есть имеет место дисфункция почек, при которой, по данным автора, показано исследование центральной гемодинамики и параметров жесткости сосудистой стенки, а также эхокардиографическое исследование.

Правда, следует отметить, что большая часть представленных в работе данных базируется на не менее надежной и широко распространенной в современной нефрологии и внутренней медицине оценке состояния функции почек на основании рСКФ с использованием показателя концентрации креатинина в сыворотке крови. Хотя снижение этого показателя автор ошибочно трактует как снижение фильтрационной функции почек, тогда как

оно означает снижение массы функционирующих нефронов, это не влияет на основные выводы представленного исследования.

Одним из значимых его результатов являются данные о повышении среди городских жителей доли больных с дисфункцией почек, которая проявляется увеличением концентрации β_2 -Мв сыворотке крови и ФРФ23. При этом заслуживает внимания также тот факт, что на стадии выраженного снижения рСКФ выявляется тесная связь между концентрацией ФРФ23 и уровнем АД, ИМТ, а также фосфора крови. Среди городских больных обнаружена положительная корреляция между концентрацией ФНО- α и ИЛ-6 с увеличением экскреции β_2 -Мс мочой, что позволяет допустить роль этих цитокинов в формировании тубулярной дисфункции.

Среди больных сельской местности выявлена положительная связь содержания ФРФ23 с уровнем ФНО- α и ИЛ-6, а также обратная связь - с ИЛ-10. Низкие уровни фолиевой кислоты выявлены на ХБПС3а. Между уровнем гомоцистеина и содержанием кальция сыворотки крови обнаружена тесная взаимосвязь.

Важное значение имеют данные о достоверной связи снижения рСКФ со структурной перестройкой сонных артерий и изменением геометрии левого желудочка по концентрическому типу, независящим от наличия традиционных факторов риска. Представляет также несомненный интерес факт формирования атеросклероза сонных артерий у лиц с ХБП до развития концентрического типа ремоделирования левого желудочка.

Как с практической, так и с теоретической точек зрения заслуживает внимания факт прогрессирования ренальной дисфункции и раннего развития сердечно-сосудистых осложнений при сочетании ХБП с гипертриглицеридемией, свойственных жителям как городской, так и сельской местностей.

Результаты работы, используются в работе нефрологического, эндокринологического, кардиологического, пульмонологического и терапевтического отделений Национального Госпиталя Минздрава Кыргызской

Республики, в учебном процессе на кафедрах терапии №2 ГОУ ВО Кыргызско-Российского Славянского университета имени первого Президента Российской Федерации Б.Н. Ельцина, факультетской терапии Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева.

Связь с планом соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа выполнена в соответствии с основными направлениями исследований кафедры терапии № 2 ГОУ ВО Кыргызско-Российского Славянского университета имени первого Президента Российской Федерации Б.Н. Ельцина и соответствует формуле специальности 14.01.29 – нефрология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам №2, 4, 5 и 6 паспорта нефрологии. Научные положения диссертации соответствуют также формуле специальности 14.01.04 – внутренние болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам №2, 3 и 4 паспорта внутренних болезней.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати и личный вклад автора

По теме диссертации опубликовано достаточное количество печатных работ - 31 статья, из них публикаций, в которых отражены основные результаты диссертации, в рекомендованных рецензируемых изданиях ВАК при Минобрнауки России - 21 (в том числе 11 - из международной базы Scopus).

Муркамилову Илхаму Торобековичу принадлежит ведущая роль в выборе направления диссертационного исследования. Планирование работы, поиск и анализ литературы по теме диссертации, набор больных, создание базы данных, статистическая обработка, обобщение и анализ полученных результатов, формулировка выводов, написание статей и текста диссертации выполнены автором лично.

Вклад Муркамилова И.Т. является определяющим и заключается в непосредственном его участии на всех этапах исследования: от определения цели и постановки задач - до клинической реализации исследования, анализа

результатов, представления их на мероприятиях международного уровня и составления практических рекомендаций.

Материалы диссертационной работы неоднократно были представлены на мероприятиях международного уровня и в отечественных и зарубежных журналах, тексты выступления и статей подготовлены автором лично. Таким образом, вклад Муркамилова И.Т. является определяющим и заключается в личном участии на всех этапах исследования.

Содержание диссертации, ее структура и завершенность

Диссертация Муркамилова Илхама Торобековича написана по традиционному плану и включает введение, обзор литературы, материалы методы, результаты, обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы.

Диссертационная работа иллюстрирована 44 таблицами и 44 рисунками. Список литературы содержит 335 источников, из которых 165 отечественных и 170 зарубежных.

Высокий методический уровень исследования, тщательное и рациональное проведение работы, применение современных методов статистической обработки материала не вызывает сомнений в достоверности полученных результатов, а также обоснованности выводов и практических рекомендаций.

Автореферат полностью соответствует теме и тексту диссертации.

Необходимо отметить высокую степень завершенности диссертационной работы в целом, а также соответствие ее составных частей, а именно цели, задач, содержание автореферата, текста диссертации и опубликованных работ по теме диссертации и специальностям 14.01.29 – Нефрология и 14.01.04 – Внутренние болезни.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты проведенного исследования, выводы и практические рекомендации могут быть использованы в практике врачей-нефрологов, терапевтов, оказывающих помощь больным нефрологического профиля. Материалы диссертационной работы могут быть внедрены в педагогический процесс при подготовке по программе ординатуры, аспирантуры, повышения квалификации и переподготовки по специальностям «Нефрология» и «Внутренние болезни». Проведенное исследование может служить основой для дальнейшего изучения указанной проблемы в более широкой группе больных терапевтического профиля.

Заключение

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 – клинико-функциональная 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.

предъявляемым к докторским диссертациям для специальностей 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.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Муркамилова Илхама Торобековича обсужден и утвержден на заседании кафедры нефрология ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, протокол № 4 от 11.05.2022 г.

Доктор медицинских наук
(14.00.41 – Трансплантология и искусственные органы),
профессор, заведующая кафедрой нефрологии
ФГБОУ ВО «Московский государственный
медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Наталья Аркадьевна Томилина

Доктор медицинских наук
(14.01.04 – Внутренние болезни),
профессор кафедры нефрологии
ФГБОУ ВО «Московский государственный
медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Галина Владимировна Волгина

Подпись доктора медицинских наук профессора
Натальи Аркадьевны Томилиной и Галины Владимировны Волгиной
заверяю Ученый секретарь
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Минздрава России доктор медицинских наук,
профессор



В.А. Васюк