

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук (14.01.04 – Внутренние болезни), профессора Батюшина Михаила Михайловича 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. Хроническая болезнь почек (ХБП) характеризуется неуклонным ростом распространенности во всем мире. Это обусловлено тем, что факторы риска ХБП во многом схожи с факторами риска сердечно-сосудистых и атеросклеротических заболеваний (ССАЗ), что во многом объясняет феномен развития и прогрессирования ССАЗ при ХБП (Chang H.L., 2019). Распространённость начальной стадии ХБП в общей популяции в разных странах мира колеблется от 10 до 18%, что позволило включить ХБП в группу заболеваний, которые стали причиной эпидемии неинфекционных болезней среди взрослого населения вначале XXI века (Bello A.K. et al., 2017). В 2002 г., рабочими группами Национального Почечного Фонда США была сформулирована концепция ХБП. ХБП в конечном итоге прогрессирует до терминальной почечной недостаточности, которая является экономическим и социальным бременем для современного общества, поскольку требует проведения дорогостоящих методов лечения (диализ или трансплантация почки). Численность больных с терминальной стадией ХБП в 2010 г. и 2020 г. составила 2,500 млн. и 7,083 млн., соответственно. Факторы, способствующие формированию и прогрессированию ХБП, разделяются на неиммунные и иммунные. Нужно подчеркнуть, что механизмы, посредством которых конкретные факторы усиливают или уменьшают риск формирования и прогрессирования ХБП в городской или сельской местности изучены не достаточно (Johnson R.J. et al., 2019; Aguilar D.J., et al., 2019; Orantes C., et al., 2021). Широкая распространенность ХБП в популяции, как неизбежное жизнеугрожающее осложнение, особенно у людей старшего возраста, а также высокая смертность этих больных от ССАЗ и дорогостоящие методы терапии определяют актуальность выявления групп высокого риска формирования ХБП, замедление темпов прогрессирования почечной недостаточности и ССАЗ с учетом регионов проживания (Tanaka S. et al., 2022).

Соответствие содержания диссертации, указанной на титульном листе специальности. В представленной диссертационной работе продемонстрированы данные по распространенности и клинико-патогенетическим особенностям формирования ХБП у жителей городской и сельской местности в Кыргызской Республике, что в полной мере отвечает паспорту специальностей 14.01.29 – Нефрология и 14.01.04 – Внутренние болезни. Цель диссертации изложена лаконично, четко и заключается в изучении распространенности и характера клинико-функциональных проявлений ХБП при различных патологиях внутренних органов у жителей городской и сельской местности в Кыргызской Республике.

Научная новизна результатов проведенного диссертационного исследования основывается на обширном клиническом материале и заключается прежде всего в том, что впервые проведен детальный анализ факторов риска развития и прогрессирования ХБП у жителей городской и сельской местности. Впервые в диссертации Муркамилова Илхама Торобековича проведён анализ частоты встречаемости стадий ХБП в зависимости от места проживания. Показано, что распространенность ХБП С1 и С2 стадий выше в городской местности, чем в сельской. Хочется отметить, что в диссертационном исследовании получены сведения о распространенности стадий ХБП с использованием цистатина С сыворотки крови. Автором установлено, что распространенность незначительного и умеренного снижения фильтрационной функции почек с использованием цистатина С по методике Ноек составила 47,0 и 17,9%, соответственно. Одновременно автором продемонстрировано, что между концентрацией цистатина С сыворотки крови и параметрами ригидности сосудистой стенки, а также степенью повышения АД существует статистически значимая взаимосвязь. Не менее важным моментом является изучение роли сывороточных маркеров воспаления у пациентов с ХБП. Новым является также тот факт, что автором показана положительная корреляция между воспалительными цитокинами с увеличением экскреции β_2 -микроглобулина с мочой. Нужно подчеркнуть, что в обследованной когорте больных ХБП, проживающих в сельской местности между содержанием FGF-23 и интерлейкина-6 регистрировалась прямая зависимость. Одновременно, повышение уровня FGF-23 сопровождалось снижением концентрации противовоспалительного цитокина интерлейкина-10. Вместе с тем, автором четко продемонстрировано, что повышенные уровни сывороточных воспалительных цитокинов ассоциируется с ухудшением параметров структурно-функциональных свойств сосудистой стенки среди лиц, проживающим в сельской

местности. Научной новизной проведенного диссертационного исследования является также тщательный анализ роли FGF-23 в развитии ССАЗ. Так, автор убедительно показал, что при ХБП высокие уровни FGF-23 сочетаются с ростом систолического, центрального АД, дисбалансом цитокинового профиля. В проведенном исследовании Муркамилова И.Т. при ХБП показана роль гипертриглицеридемии как ведущего фактора ССАЗ. Автор показал, что у жителей сельской местности с наличием гипертриглицеридемии при ХБП отмечаются более высокие темпы прогрессирования почечной недостаточности и развития ССАЗ.

Научно-практическая значимость исследования заключается в научном обосновании клинико-патогенетических аспектов формирования ХБП у жителей городской и сельской местности. Показано, что распространенность незначительного и умеренного снижения фильтрационной функции почек составляла в 19,91 и 15,40% случаев, соответственно. Распространенность ХБП с наличием почечной недостаточности составила 34,0%. Доля больных с начальной стадией ХБП составила 20,3% в городской и 18,6 % - в сельской местности. У больных ХБП, проживающих в городской местности содержание сывороточного цистатина С было значимо выше, а фильтрационная функция почек существенно ниже по сравнению с жителями сельской местности, что, вероятно, связано с большими трудностями ранней диагностики ХБП в сельской местности. Отмечена тесная взаимосвязь сывороточного цистатина С с индексами жесткости сосудов и степени повышения АД. У жителей городской местности факторами риска развития и прогрессирования ХБП в большей степени являются избыточная масса тела, анемия, гиперхолестеринемия, протеинурия, повышение индекса жесткости, индекса отражения, а также аугментационного индекса. У жителей сельской местности факторами риска развития и прогрессирования ХБП в большей степени являются АГ, ожирение, повышение содержания интерлейкина-6 и ФНО-альфа. Также выявлено, что у больных с ХБП, проживающих в сельской местности, существуют достоверные взаимосвязи между показателем аугментационного индекса и интерлейкинами 6 и 10, индексом отражения сосудистой стенки.

Установлено, что среди больных ХБП, проживающих в городской местности, наиболее часто встречается повышение уровня β_2 -микроглобулина в сыворотке крови, причем концентрации ФНО-альфа и интерлейкина-6 положительно коррелировали с увеличением экскреции β_2 -микроглобулина с мочой. Гипергомоцистеинемия в качестве маркера снижения фильтрационной функции почек и ССАЗ значимо чаще регистрируется

среди лиц с ХБП мужского пола, достоверно низкие уровни фолиевой кислоты наблюдается на С3А стадии заболевания. Основным вариантом структурной перестройки левого желудочка (ЛЖ) при ХБП вне зависимости от места проживания является эксцентрическое ремоделирование ЛЖ. Установлена тесная зависимость между снижением фильтрационной функции почек и уменьшением соотношения скоростей трансмитрального кровотока ЛЖ. Показана прямая корреляционная зависимость между уровнем цистатина С в сыворотке крови и временем замедления пика быстрого наполнения ЛЖ. У больных с ХБП снижение фильтрационной функции почек и время замедления пика быстрого наполнения правого желудочка имели отрицательную корреляцию. Установлена достоверная взаимосвязь сниженной фильтрационной функции почек со структурной перестройкой сонных артерий и изменением геометрии ЛЖ концентрического типа, независимо от наличия традиционных факторов риска. Все это демонстрирует содружественные процессы ремоделирования в рамках кардио-ренального синдрома. Формирование атеросклероза сонных артерий у лиц с ХБП предшествует развитию концентрического типа изменений ЛЖ. У жителей городской местности при сочетании ХБП с гипертриглицеридемией отмечается повышение уровня диастолического АД, увеличение толщины межжелудочковой перегородки, повышение содержания цистатина С, снижение концентрации гемоглобина и фильтрационной функции почек, а также увеличение патологической экскреции белка с мочой, что сопровождается ухудшением упруго-эластических свойств сосудистой стенки.

Материалы диссертационной работы были доложены и обсуждены на научно-практических конференциях и конгрессах, в том числе с международным участием.

По материалам диссертационного исследования автором опубликовано 31 статья, из них публикаций, в которых отражены основные результаты диссертации в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК - 21 (в том числе 11 - из международной базы данных Scopus).

Внедрение в практику результатов исследования

Результаты, полученные в ходе исследования, уже 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 РФ Б.Н. Ельцина,

факультетской терапии Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева, а также центрах общеврачебной практики г. Бишкек.

Достоверность и обоснованность результатов проведенных исследований, выводов и практических рекомендаций.

Результат 1 достоверен, так как проводился путем тщательного анализа результатов 1403 больного, у которых верифицировалась ХБП. В исследовании преобладали лица мужского пола (62,08% против 37,92%) по сравнению с женщинами. Вся выборка была распределена на жителей городской (n,1082) и сельской (n,321) местности. Численность мужчин в городской популяции составила 644 (59,5%), в сельской - 217 (67,7 %). Диагноз ХБП устанавливался при наличии лабораторных маркеров повреждения (протеинурия, гематурия – после исключения урологических, гинекологических и медикаментозных причин) и/или снижение функции почек (величина рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² продолжительностью трех и более месяцев).

Результат 2 обоснован результатами исследования распространенности факторов риска развития и прогрессирования ХБП у больных, проживающих в городской и сельской местности. Показана тесная взаимосвязь ХБП с избыточной массой тела, анемией, гиперхолестеринемией, протеинурией, повышением индексов жесткости сосудов и отражения, а также аугментационного индекса среди больных в городской местности. Тогда как, у больных из сельской местности ХБП наиболее часто ассоциировалась с наличием артериальной гипертензии, ожирением, увеличением частоты сердечных сокращений, ростом концентрации провоспалительных цитокинов (IL-6 и ФНО-альфа), а также с достоверной взаимосвязью между значениями аугментационного индекса и интерлейкинов (IL-6, IL-10, а также индексом отражения сосудистой стенки и IL-6).

Результат 3 обоснован подробным анализом факта повышения уровня β2-микроглобулина в сыворотке крови у больных, проживающих в городской среде, где была установлена положительная корреляция между концентрациями ФНО-альфа и IL-6 с увеличением экскреции β2-микроглобулина с мочой. Выявлена более высокая встречаемость среди лиц с ХБП мужского пола гипергомоцистеинемии и достоверно низкие уровни фолиевой кислоты на С3«а» стадии заболевания. Кроме того, выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем гомоцистеина и содержанием кальция сыворотки крови. Причем по мере снижения азотовыделительной функции почек содержание ФРФ-23 сыворотки крови повышается, особенно на С4 и С5 стадиях ХБП. Исследователем на преддиализной стадии ХБП выявлена ассоциация высоких уровней

ФРФ-23 сыворотки крови с увеличением центрального и систолического АД, ИМТ и гиперфосфатемией, причем у больных сельской местности установлена положительная зависимость между концентрацией ФРФ-23 с уровнем ФНО-альфа, IL-6, а также обратная связь с IL-10.

Результат 4 достоверен, так как основан на детальном анализе структурно-функциональных изменений ЛЖ у больных, проживающих в городской и сельской местности, где в основном выявлен эксцентрический тип ГЛЖ (81,7% и 71%, соответственно). Установлено, что формирование и прогрессирование атеросклероза сонных артерий у лиц с ХБП предшествует развитию концентрического типа изменений ЛЖ. Выявлено, что у больных ХБП из городской местности при сочетании ХБП с гипертриглицеридемией отмечается повышение уровня диастолического АД, увеличение толщины межжелудочковой перегородки, повышение содержания цистатина С, снижение концентрации гемоглобина и рСКФ, а также увеличение аномальной экскреции белка с мочой, что сопровождается ухудшением упруго-эластических свойств сосудистой стенки. В то время как у жителей сельской местности ассоциация гипертриглицеридемии с ХБП сопровождается более существенным повышением уровня систолического и центрального АД, ростом содержания калия, фосфора, цистатина С и креатинина в сыворотке крови, увеличением аномальной экскреции белка с мочой, снижением рСКФ, увеличением толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ, а также утолщением комплекса толщина интима-медиа сонных артерий.

Научные результаты, выводы и практические рекомендации диссертационной работы аргументированы и обоснованы тщательным анализом и адекватной статистической обработкой всех данных.

Структура, объем и содержание диссертационной работы. Диссертация Муркамилова И.Т. изложена на 237 страницах печатного текста и 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 165 отечественных и 170 зарубежных.

Во введении достаточно обоснованы актуальность темы исследования, четко сформулированы цели и задачи, определения научной новизны, практической значимости работы, а также представления основных положений диссертационной работы, выносимых на защиту.

В главе 1 представлены данные о современных биомаркерах ХБП, подробно изложена роль цистатина С, β_2 -микроглобулина, гомоцистеина, фактора роста фибробластов-23, а также интерлейкинов. Подчеркивается роль отдельных факторов риска развития и прогрессирования ХБП.

В главе 2 освещаются основные научно-методические подходы, использованные в исследовании, представлены характеристики его базы. I – этап: скрининг участников исследования на предмет обнаружения лабораторных признаков ХБП. На II – этапе установлен синдром ХБП согласно рекомендациям НОНР. III – этап включал анализ факторов риска и прогрессирования ХБП в зависимости от места проживания. В рамках IV и V этапах были проведены исследования параметров центральной гемодинамики и жесткости сосудов у больных с ХБП, а также оценка биомаркеров ренальной дисфункции в городской и сельской местности.

В главе 3 представлен анализ распространенности факторов риска развития и прогрессирования ХБП у жителей городской и сельской местности; распространенность стадий ХБП по уровню цистатина С; оценка возможностей использования расчетных методов оценки фильтрационной функции почек в зависимости от нозологического типа социально-значимых заболеваний; показатели центральной гемодинамики и содержание цистатина С у жителей городской и сельской местности; уровень β_2 -микроглобулина в сыворотке крови и в 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 параметрами жесткости сосудов и цитокиновым профилем у жителей городской и сельской местности.

В главе 4 показан анализ состояния сердечно-сосудистой системы у больных ХБП в городской и сельской местности. Проведена оценка характера сердечно-сосудистых осложнений у больных ХБП, проживающих в городской и сельской местности. Изучены структурно-функциональные изменения сонных артерий и ремоделирования ЛЖ у больных ХБП. Отдельно выделена роль гипертриглицеридемии, как фактора прогрессирования ХБП и изменения геометрии ЛЖ, у больных с ХБП. Продемонстрировано значение гипертриглицеридемии и ее ассоциация с ХБП, как фактора прогрессирования структурной перестройки сердечно-сосудистой системы.

В главе 5 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 отличаются конкретикой, четко сформулированы, имеют большое значение для нефрологов и терапевтов.

Автореферат легко и с интересом читается. Она грамотно структурирована и оформлена, проиллюстрирована, включает 13 таблиц и 15 наглядных рисунков.

Принципиальных замечаний по содержанию диссертационной работы не имеется.

В качестве научно-практической дискуссии хотелось бы задать несколько вопросов:

1. Были ли в Вашем исследовании лица с заболеваниями щитовидной железы и паранеопластическими процессами, если да, то определяли ли Вы у них содержание цистатина С?
2. Чем объясняется развитие концентрической и эксцентрической гипертрофии ЛЖ при ХБП?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Муркамилова Илхама Торобековича «Распространённость, клинко-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 решены проблемы ранней диагностики и персонализации во введении больных с ХБП в зависимости от места проживания. Результаты исследования предлагают новые научно-обоснованные подходы и методы к организации здравоохранения. Сформулированные рекомендации имеют важное медико-социальное значение и могут быть применены на различных этапах оказания специализированной помощи больным с ХБП с учетом места проживания. 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
(14.01.04 – внутренние болезни), профессор
кафедры внутренних болезней №2
федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Ростовский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации



Батюшин Михаил Михайлович

Подпись д.м.н., профессора кафедры внутренних болезней №2, федерального государственного образовательного бюджетного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации профессора Батюшина М.М. заверяю

Ученый секретарь ученого совета ФГБОУ ВО Р

остГМУ Минздрава России, д.м.н., доцент



Н.Г. Сапронова

13 мая 2022 года

Адрес организации: Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

Телефон: +7(863) 285-32-13

e-mail:okt@rostgmu.ru