

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

эксперта диссертационного совета Д 14.20.619 при Национальном центре кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова МЗ КР и Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева д.м.н., проф. Бримкулова Нурлана Нургазиевича по диссертации Кинванлун Ибрагим Гадировича на тему: «Клинико-патогенетическая характеристика дисфункции почек у больных хронической обструктивной болезнью легких в городской местности Кыргызской Республики», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности “Внутренние болезни” - 14.01.04.

Рассмотрев представленную соискателем Кинванлун И.Г. диссертацию, пришел к следующему заключению:

1. Соответствие работы специальности, по которой дано право диссертационному совету принимать диссертации к защите. Представленная кандидатская диссертация соответствует профилю диссертационного совета. В работе проводится исследование, посвященное изучению клинико-патогенетических особенностей дисфункции почек при хронической обструктивной болезни легких, оценке нефропротективной и противовоспалительной эффективности аторвастатина в процессе среднесрочного наблюдения, что в полной мере отвечает паспорту специальности “Внутренние болезни” - 14.01.04.

2. Целью диссертации является оценка вклада факторов риска, ассоциированных с развитием дисфункции почек у больных хронической обструктивной болезнью легких в городской местности, а также изучение эффективности статинотерапии в процессе среднесрочного наблюдения у данной категории больных.

Для достижения поставленной цели в диссертации сформулированы следующие задачи:

1. Изучить клинико-функциональную характеристику дисфункции почек при хронической обструктивной болезни легких в условиях городской среды.
2. Провести сравнительный анализ гендерных особенностей биомаркеров дисфункции почек у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в городской местности.
3. Исследовать значения концентрации эндотелина-1 у больных хронической обструктивной болезнью легких с дисфункцией почек.
4. Оценить доплерографические показатели сосудов почек у больных хронической обструктивной болезнью легких.
5. Оценить влияние терапии аторвастатином на клинико-функциональные показатели больных хронической обструктивной болезнью легких с дислипидемией.

Цель исследования соответствует поставленным задачам. Исследование проводилось на кафедре терапии №2 специальности «Лечебное дело» медицинского факультета Кыргызско-Российского Славянского Университета.

2.2. Соответствие объекта исследования диссертации цели и задачам диссертации: объектом исследования явились 122 больных с хронической обструктивной болезнью легких в возрасте от 36 до 86 лет. Для решения основных аналитических задач исследования на первом этапе все пациенты были разделены на 3 клинические группы согласно тяжести ХОБЛ по данным спирометрической классификации GOLD (2014). Легкую степень тяжести ХОБЛ (I группа) составили 38 (31%) пациентов, умеренную (II группа) – 30 (25%), тяжелую (III группа) – 54 (44%). Группу контроля составили 17 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту (10 мужчин и 7 женщин).

На втором этапе для оценки нефропротективной и противовоспалительной эффективности аторвастатина проведено несравнительное открытое исследование с включением 31 пациента ХОБЛ.

Всем больным были проведены общеклинические исследования: измерения индекса массы тела, АД и ЧСС, анализ биохимических показателей крови: уровня ОХС, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП и триглицеридов, уровень С-реактивного белка, расчет альбумин-креатининового соотношения (АКС) в моче, а также инструментальные исследования: спирометрия, эхокардиография и ультразвуковая доплерография почечных артерий и их разветвлений.

Определение концентрации уровня эндотелина-1 сыворотки крови проводили методом количественного иммуноферментного анализа с использованием реактивов фирмы ELISA Kit (Китай).

2.3. Актуальность темы диссертации

Актуальность работы обоснована тем, что во всем мире ХОБЛ является причиной смерти 3,2 млн человек в год. Для Кыргызстана ХОБЛ также является особо важной проблемой в связи с высокой распространенностью и смертностью. В связи с климато-географическими нашей страны течение ХОБЛ также имеет свои особенности, поэтому изучение различных патогенетических закономерностей развития болезней в условиях Кыргызстана еще больше усиливает актуальность данной работы.

У 10,2% пациентов с ХОБЛ регистрируется признаки дисфункции почек, которые нередко протекают под маской основной патологии. Одним из наиболее значимых факторов, влияющих на развитие и прогрессирование дисфункции почек, является ХОБЛ и её системные проявления.

Вместе с тем, на сегодняшний день вклад системных проявлений

ХОБЛ на показатели функции почек: уровень эндотелина-1, АКС, а также показатели сосудистого сопротивления почечных артерий и её разветвлений изучены недостаточно. Малоизученной остаётся проблема коррекции почечной дисфункции у пациентов ХОБЛ, в том числе использование для этого статинотерапии.

Улучшение ранней диагностики дисфункции почек у пациентов ХОБЛ позволит более эффективно выявлять пациентов с субклиническими стадиями хронической болезни почек и вовремя проводить необходимые мероприятия по их профилактике уже на амбулаторно-поликлиническом этапе. Все представленное позволяет констатировать, что научное исследование соискателя, посвященное изучению особенностей развития дисфункции почек у больных ХОБЛ и разработке методов профилактики этой дисфункции представляется весьма актуальным.

3. Научные результаты

В работе представлены следующие новые научно-обоснованные теоретические результаты, совокупность которых имеет немаловажное значение для развития медицинской науки в области внутренних болезней:

Результат 1.

Впервые у пациентов ХОБЛ городской местности Кыргызстана изучены клинико-функциональные проявления вовлечения почек и у 28,7% больных выявлены признаки дисфункции почек, проявляющиеся повышением альбумин-креатининового соотношения (АКС). Частота повышения АКС у женщин была значимо выше, чем у мужчин.

Результат 2.

Впервые у данной группы пациентов исследованы уровень эндотелина-1 (ЭТ-1) и его взаимоотношения с клинико-лабораторными и инструментальными проявлениями как самой ХОБЛ, так и дисфункции почек. Обнаружены достоверные взаимосвязи содержания ЭТ-1 с тяжестью течения ХОБЛ и показателями функционирования органов дыхания. Наряду с этим обнаружена тесная взаимосвязь уровня ЭТ-1 с функцией почек.

Результат 3.

У пациентов ХОБЛ изучены особенности кровотока на уровнях воротной, сегментарной и междолевой артерий почек и обнаружено повышение пульсационного индекса (PI) на всех уровнях почечных артерий. Увеличение PI коррелировало с течением ХОБЛ, выраженностью одышки и степенью сатурации крови; обнаружена также тесная связь

повышения пульсационного индекса с уровнем ЭТ-1.

Результат 4.

Впервые выявлено, что у пациентов ХОБЛ до и после 6 месячного приема аторвастатина наряду с уменьшением выраженности одышки, тенденцией увеличения показателей ОФВ₁, снижением уровня ХС-ЛПНП и триглицеридов, существенно снижаются уровень С-реактивного белка, содержание ЭТ-1 и АКС.

3.1. Научная новизна полученных результатов заключается в том, что на их основе:

- Предлагаются новые данные о патогенезе системных изменений у больных хронической обструктивной болезнью легких, включающие механизмы вовлечения почек в развитие полиморбидности.
- Для раннего выявления вовлечения почек в развитие полиморбидности у больных хронической обструктивной болезнью легких рекомендуются новые диагностические подходы – исследование уровня эндотелина и альбумино-креатининового соотношения.
- В качестве дополнительного вмешательства у больных хронической обструктивной болезнью легких с признаками дисфункции почек предложена терапия аторвастатином в течение 24-х недель, которая оказывает нефропротективный и противовоспалительный эффект.

3.2. Достоверность научных результатов обеспечена обследованием достаточного по объему количества больных, применением современных технологий оценки функции органов дыхания и почек, тщательной статистической обработкой полученного исследовательского материала, публикацией в международных базах данных и обсуждением на ряде научных форумов высокого уровня. Результаты исследования фактически подтверждены внедрением в клиническую практику и образовательный процесс.

3.3. Теоретическое значение работы обусловлено обогащением существующей научной теории патогенеза системных изменений с развитием мультиморбидности при ХОБЛ, выявлением новых механизмов вовлечения почек при ХОБЛ, выявление и коррекция которых позволит в конечном счете снизить смертность от ХОБЛ, в последующем снижая медицинские и социально-экономические потери.

3.4. Диссертация соответствует следующим квалификационным признакам кандидатской диссертации:

3.4.1. Характер результатов диссертации

3.4.1.2. Изложение научно обоснованных медицинских технологических разработок, имеющих существенное значение для здравоохранения и раздела внутренних болезней медицинской науки.

3.4.2. Уровень новизны результатов диссертации

3.4.2.1. Результаты являются новыми.

3.4.3. Ценность результатов диссертации

3.4.3.2. Высокая.

3.4.4. Связь темы диссертации с плановыми исследованиями

3.4.4.2. Тема входит в тематический план организации.

3.4.5. Уровень использования результатов диссертации, имеющей прикладное значение

3.4.5.3. В масштабах системы здравоохранения.

3.4.6. Рекомендации по расширенному использованию результатов диссертации, имеющей прикладное значение

3.4.6.1. Требуется расширенного использования не только на стационарном, но и первичном уровне здравоохранения.

4. Практическая значимость полученных результатов (для отрасли, страны, мира).

Научные результаты, полученные в диссертационном исследовании Кунванлун И.Г. внедрены в практику работы отделения пульмонологии Национального госпиталя МЗ Кыргызской Республики, что подтверждено Актом внедрения №1 от 28 января 2022 года на технологию «Стратификации маркеров почечной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких», они также используются в процессе преподавания на кафедрах терапии №2 медицинского факультета Кыргызско-Российского Славянского университета.

Материалы диссертации опубликованы в 9 статьях, доложены на международных конференциях.

Вместе с тем, считаю необходимым дальнейшее расширенное внедрение материалов диссертации Кинванлун И.Г., в том числе на первичном уровне здравоохранения, что позволит улучшить диагностику дисфункции почек у больных хронической обструктивной болезнью легких.

5. Соответствие автореферата содержанию диссертации

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, поставленной в ней цели и задачам исследования.

6. Замечания:

Хотя актуальность, научная новизна и практическая значимость диссертационного исследования неоспоримы, следует отметить недостаточно тщательное оформление рукописи. В работе имеется значительное количество грамматических и стилистических погрешностей, неточности списка литературы, которые должны быть исправлены.

Список литературы включает 218 источников, однако приведены лишь единичные работы отечественных авторов. На наш взгляд, диссертанту необходимо в обзоре литературы шире осветить материалы кыргызских авторов, в том числе подчеркнув роль академика М.М.Миррахимова, который является основоположником исследований в Кыргызстане как в области болезней органов дыхания, так и патологии почек.

Следует отметить, что диссертация называется «Клинико-патогенетическая характеристика дисфункции почек у больных хронической обструктивной болезнью легких в городской местности Кыргызской Республики», однако именно описание и анализ клинических симптомов являются скудными. Следует в каждом разделе хотя бы в 2-3 предложениях суммировать клинические проявления и симптомы, затем связывая их с лабораторными и функциональными сдвигами.

Учитывая высокую актуальность работы, хотелось бы задать автору несколько вопросов, в том числе дискуссионного характера:

1. Желательно дать более подробную характеристику органов дыхания обследованных больных ХОБЛ. Так, в таблице 2.1. нужно добавить показатели функции внешнего дыхания, выраженность одышки по шкале MRC, данные сатурации и 6-минутного теста.
2. В этом же разделе необходимо отметить, какие препараты в виде базисной терапии получали пациенты. Диагноз ХОБЛ подразумевает, что большинство пациентов должны были получать бронходилатирующую и другую базисную терапию. Почему более половины пациентов получали сартаны и ИАПФ?
3. Таблица 2.1 демонстрирует, что среди обследованных пациентов ХОБЛ были лица с гиперлипидемией, гиперурикемией, избыточной массой тела, а также курящие. Представляет интерес, какие в целом сопутствующие заболевания были у всей группы больных?
4. У пациентов ХОБЛ выявлена достоверная обратная корреляционная связь альбуминурии и альбумин-креатининового соотношения с $ОФВ_1$ ($r=-0,527$ и $r=-0,479$, соответственно). Как диссертант представляет патогенетическую взаимосвязь этих показателей?
5. Очень интересны материалы диссертанта по применению аторвастатина у пациентов ХОБЛ. В связи с этим, возникли следующие вопросы: Как переносили больные прием аторвастатина, были ли зарегистрированы побочные действия препарата и какие? Какие другие препараты получали эти пациенты? Есть ли данные по

изменению легочного артериального давления после аторвастатина?

7. Предложения.

- 7.1. Необходимо внести поправки в диссертацию согласно вышеприведенным замечаниям.
- 7.2. Важно также продолжить внедрение результатов исследования в клиническую практику, особенно на уровне ПМСП.

8. Рекомендации:

Рекомендовать в качестве ведущей организации рекомендована Федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, где работают доктора медицинских наук по специальности 14.01.04 – «внутренние болезни».

Рекомендовать официальными оппонентами:

Первый официальный оппонент - д.м.н., профессор Т.М. Сооронбаев – директора Национального центра кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова, который имеет публикации, близкие к проблеме данной работы:

1. Tabyshova A., Sooronbaev T., Postma M.J., Estebesova B., Beishenbekova A., Brakema E.A., Chavannes N.H., van Boven J.F.M. Clinical characteristics, treatment patterns and economic burden of copd in Kyrgyzstan: a fresh air study. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2021. Т. 16. С. 2833-2843.
2. Mejza F., Nastalek P., et al. Prevalence and burden of chronic bronchitis symptoms: results from the bold study. *European Respiratory Journal*. 2017. Т. 50. № 5. С. 1700621.
3. Сооронбаев Т.М. Клиническая характеристика хронической обструктивной болезни легких в условиях высокогорья. *Известия Национальной Академии наук Кыргызской Республики*. 2007. № 3. С. 74.
4. Сооронбаев Т.М. Изменения поверхностной активности бронхоальвеолярных смывов и их клеточного состава у больных хронической обструктивной болезнью лёгких. *Респираторная медицина*. 2007. № 1. С. 41.- 44.

Второй официальный оппонент – д.м.н., профессор К.А. Кабулбаев - руководитель модуля нефрологии, Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан, которая имеет публикации, близкие к проблеме данной работы:

1. Канатбаева А.Б., Кабулбаев К.А., Наушабаева А.Е., Нурбекова А.А. Результаты сплошного скрининга по раннему выявлению хронической болезни почек у жителей г. Алматы. *Нефрология и диализ*. 2012. 14(2):109- 113.
2. Ералиев А.Р., Демеубаева Д.М., Наушабаева А.Е., Кабулбаев К.А. Роль нейтрофильного желатиназо-ассоциированного липокалина в диагностике заболеваний почек. *Клиническая нефрология*. 2013. № 4. С. 57-61.

3. Наушабаева А., Кабулбаев К., Румянцев А., Бройке В., Эрих Й. Рациональные методы и алгоритмы диагностики заболеваний почек у детей. Педиатрическая фармакология. 2009;6(4):66-83.

9. Заключение:

Эксперт диссертационного совета, рассмотрев представленные документы, рекомендует диссертационному совету Д14.20.619 при Национальном центре кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова при МЗ КР и Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева принять диссертацию Кинванлун И.Г. на тему «Клинико-патогенетическая характеристика дисфункции почек у больных хронической обструктивной болезнью легких в городской местности Кыргызской Республики», с учетом ее актуальности, научной новизны и практической значимости, которые соответствуют требованиям положения НАК при Президенте Кыргызской Республики, к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности Внутренние болезни – 14.01.04.

Эксперт, заведующий кафедрой
семейной медицины последиplomного
образования КГМА имени И.К.Ахунбаева,
д.м.н., проф.

Бримкулов Н.Н.

Подпись эксперта ДС заверяю:
Ученый секретарь диссертационного
совета Д 14.20.619, кандидат
медицинских наук, доцент:



Подпись Абилова С.С. заверяю

29.06.22.

И. К. АХУНБАЕВ АТЫНДАГЫ КЫРГЫЗ МАМЛЕКЕТТИК МЕДИЦИНАЛЫК АКАДЕМИЯСЫ
КЫРГЫЗСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ ИМ. И.К. АХУНБАЕВА