

О Т З Ы В

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Никитиной Натальи Михайловны на диссертацию Жигалова Сергея Алексеевича «Особенности поражения почек у больных ревматоидным артритом», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационном совете Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научно-исследовательский институт ревматологии" (ФГБНУ "НИИР им В. А. Насоновой") по специальности 14.01.22 -

Ревматология

Актуальность исследования

Ревматоидный артрит (РА) - аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов. Распространенность РА составляет около 0,7% от общей численности населения. Ежегодная заболеваемость — приблизительно 0,02% населения.

По данным разных авторов, поражение почек при РА встречается с частотой от 35 до 73% . Многообразие клинических и морфологических форм патологии почек носит многофакторный характер. Так, длительное иммунное воспаление предполагает развитие амилоидоза, иммунокомплексный характер РА определяет возникновение гломерулонефрита и васкулита, лекарственное поражение почек может носить как гломерулярный, так и интерстициальный характер.

Отдельным видом поражения в структуре заболеваний почек, ассоциированных с РА, стоят субклинические изменения. Субклинические изменения являются одним из критериев для постановки диагноза «хроническая болезнь почек». В последние десятилетия достоверно доказано, что наличие любой степени снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) существенно увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений, являющихся основной причиной смерти пациентов, страдающих РА.

Таким образом, необходимость раннего выявления нарушений функции почек, многофакторное влияние почечной дисфункции на продолжительность и качество жизни пациентов с РА определяют актуальность настоящего

исследования, посвященного изучению проблемы субклинического поражения почек у больных РА.

Содержание работы и степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Работа построена по классическому принципу и состоит из введения, обзора литературы, клинической характеристики обследованных больных и описания методов обследования, 3 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 29 отечественных и 186 зарубежных источников. Текст диссертации изложен на 145 страницах машинописного текста, иллюстрирован 49 рисунками и 39 таблицами.

В первой главе автор работы в ходе анализа данных литературы определяет наиболее актуальные проблемы в области особенностей поражения почек при ревматоидном артрите, что позволяет сформулировать цель и задачи исследования. Особое внимание в обзоре литературы уделено описанию маркеров субклинического поражения и методикам их определения.

Во второй главе работы приводится описание используемых методов, дана клиническая характеристика обследованных больных. Используемые методы исследования современны, информативны и полностью соответствуют поставленным задачам. Количество больных, включенных в исследование, достаточно для корректной статистической и математической обработки. Формирование групп соответствует современным требованиям доказательной медицины. Статистическая обработка осуществлялась с использованием пакета программы STATISTICA 10.0 (data analysis software system, StatSoft Inc, 2011).

Исследование состояло из 2 этапов. На первом этапе для определения частоты встречаемости изменений со стороны мочевыделительной системы автором были ретроспективно проанализированы истории болезни 248 пациентов, проходивших лечение в ревматологическом отделении Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ярославской области «Областная клиническая больница» в 2010 году.

На втором этапе исследования для определения характера и предикторов выявленных изменений, выявления поражения почек на субклиническом уровне была сформирована основная группа исследования, состоящая из 80 пациентов с ревматоидным артритом.

На 1 и 2 этапах работы использовались отдельные группы контроля: для этапа 1 – 106 человек, сопоставимых по возрасту и полу с больными ревматоидным артритом, без сопутствующей патологии, влияющей на состояние почек; на 2 этапе – 20 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу с пациентами основной группы, не принимавшие потенциально нефротоксичных препаратов.

Всем пациентам с ревматоидным артритом и лицам групп контроля проводилось комплексное обследование с использованием клинических, лабораторных, включая иммунологические, методов. Все исследования были выполнены на высоком методическом уровне. Реализованный автором подход к набору и статистической обработке материала подтверждает достоверность полученных выводов.

Результаты собственных исследований, полученные при проведении работы изложены в 3 и 4 главах диссертации. В ходе исследования проведена комплексная оценка функционального состояния почек: концентрационной, фильтрационной способности почек, отдельное внимание уделено верификации степени выраженности тубулоинтерстициальной дисфункции по уровню ферментов мочи и селективных протеинов.

Определена частота встречаемости мочевого синдрома и изменений функциональных показателей почек у больных ревматоидным артритом, выявлены взаимосвязи между наличием мочевого синдрома, длительностью и активностью ревматоидного артрита, серопозитивностью по ревматоидному фактору. В то же время взаимосвязей между снижением скорости клубочковой фильтрации и показателями активности ревматоидного артрита выявлено не было.

У 50% пациентов с ревматоидным артритом отмечено снижение скорости

клубочковой фильтрации, являющейся независимым предиктором повышения сердечно –сосудистого риска. При анализе уровня ферментов и микропротеинов мочи у лиц основной группы было выявлено, что маркеры субклинического поражения почек оказались повышенными при сохранной концентрационной и фильтрационной функциях и определялись рутинными методами исследования (клиническими методами). Показано влияние особенностей течения РА на уровень повреждения почечной ткани.

Автором подтверждено, что основными группами препаратов, оказывающих влияние на нарушение функции почек остаются НПВП, тогда как гормоны и метотрексат такого влияние не демонстрируют. Интересным представляется выявленные диссертантом 2 пиков активности маркеров субклинического поражения почек: в группах больных с длительностью приема НПВП до 1 года и более 10 лет.

В пятой главе при проведении факторного анализа автором было выявлено, что чем раньше развивается РА, и чем он активнее в дебюте болезни, тем выше риск развития повреждения почек; высокая иммунная активность влияет на степень повреждения почек; длительный прием НПВП, даже при невысокой активности РА, оказывает негативное влияние на почки, что является статистическим подтверждением ранее полученных результатов.

В шестой главе проанализированы выявленные закономерности и оценены вклад различных факторов в развитии субклинического повреждения почек у больных ревматоидным артритом. Проведено сопоставление полученных результатов с данными отечественных и зарубежных авторов.

Выводы обобщают представления автора о роли различных факторов в развитии субклинического повреждения почек у больных ревматоидным артритом выводы полностью соответствует поставленным задачам и адекватно отражают полученные результаты.

Достаточный клинический материал, современные подходы к исследованию, адекватный статистический анализ не вызывают сомнения в

достоверности основных результатов работы.

Оценка диссертации по достоверности и новизне полученных автором результатов

Достоверность результатов и положения диссертационной работы определяется четкой формулировкой целей и задач, адекватностью и комплексностью избранных методов исследования, достаточным объемом клинического материала (328 человек) применением современных методов статистической обработки и аргументированным анализом полученных результатов. В исследовании приведено тщательное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование всех пациентов. Исследование выполнено с использованием подходов, соответствующих современному развитию медицинской науки, получено разрешение этического комитета.

Впервые был осуществлен комплексный клинико-лабораторный анализ изменений почек больных РА. Определена роль маркеров субклинического поражения почечной ткани и их место в диагностике ранних стадий ревматоидной нефропатии. Впервые проведена комплексная оценка влияния лекарственной терапии и ее фармакокинетических особенностей на раннее повреждение почек у пациентов с РА.

Значимость для науки и практики

Научная ценность исследования, выполненного С.А. Жигаловым, определяется комплексным подходом к изучаемой проблеме.

Результаты, полученные в исследовании, могут быть использованы для своевременной диагностики почечных повреждений на ранних этапах ревматоидной нефропатии, могут применяться для мониторинга признаков раннего повреждения почек на фоне лекарственной терапии РА.

Основные результаты исследования внедрены в практику работы ревматологического и нефрологического отделений ГБУЗАО «Областная клиническая больница», г. Ярославль.

Основные положения и выводы диссертационного исследования изложены в 15 опубликованных работах, в том числе в 5 статьях в журналах, входящих в

перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК для публикации основных научных результатов диссертационного исследования.

В автореферате четко отражено содержание работы. Иллюстративный материал отражает существо проведенных исследований, диссертация и автореферат написаны хорошим литературным языком, легко читаются.

Принципиальных замечаний по представленной работе нет. Однако в процессе рецензирования диссертации возник ряд вопросов, не влияющих на общую положительную оценку диссертации.

Вопросы:

1. Чем обусловлен выбор для расчета скорости клубочковой фильтрации формулы MDRD? Известно, что у больных РА расчет СКФ по СКD-EPI, по данным последних лет, лучше отражает нарушение функции почек.

2. Какие методы исследования функциональной способности почек используются в обычной клинической практики Вашего стационара и должно ли и может ли, на Ваш взгляд, определение уровня Альфа-1-МГ/кр. и МАУ/кр., если не используется рутинно, быть внедрено в обычную практику ревматологического и/или общетерапевтического стационара?

3. Средняя доза метотрексата у пациентов с ревматоидным артритом в Вашем исследовании составила $7,3 \pm 3,9$ мг в неделю. Чем обусловлена такая низкая доза метотрексата при высокой потребности в НПВП (87,5% больных), ГКС (47,5 % пациентов)? Не может ли это являться причиной отсутствия его нефротоксичности?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Жигалова Сергея Алексеевича «Особенности поражения почек у больных ревматоидным артритом», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Марасаева В.В., является законченной научной квалификационной работой выполненной на актуальную тему, содержит новые данные которые можно квалифицировать как научное достижение в ревматологии. По объему

выполненного исследования, его актуальности, методическим подходам, новизне и практической значимости данная работа полностью отвечает всем требованиям пункта 9 "положение о присуждении ученых степеней", утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» в редакции, утвержденной Правительством Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор - Жигалов Сергей Александрович заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 - Ревматология.

Официальный оппонент:
доктор медицинских наук, профессор
кафедры госпитальной терапии,
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ
им. В. И. Разумовского
Минздрава России

Никитина Наталья Михайловна

Подпись д.м.н., профессора
Н. М. Никитиной
«заверяю»
начальник отдела кадров
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ
им. В. И. Разумовского Минздрава России
«21» декабря 2017 г.

Подпись
ЗАВЕ
Началь



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

410012, ПФО, Саратовская область, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112.

Тел.8(845-2) 27-33-70, 8(845-2)66-97-00.