

О Т З Ы В

**официального оппонента д.м.н., профессора Е.С. Мясоедовой
на диссертацию С.А. Жигалова «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

Поражение почек является достаточно распространенным внесуставным проявлением ревматоидного артрита (РА) и встречается с частотой от 0,5 до 50% по данным различных клинико-эпидемиологических исследований. При этом действительная распространенность поражения почек при РА остается неуточненной. Это в значительной мере связано с трудностями верификации диагноза «ревматоидной нефропатии» у пациентов с высоким уровнем коморбидной патологии, в особенности, артериальной гипертензии, метаболического синдрома и сахарного диабета, вызывающих хроническую болезнь почек. К основным причинам поражения почек, связанным непосредственно с РА, относятся хроническое аутоиммунное воспаление и лекарственные поражения, обусловленные противовоспалительной терапией. По данным биопсий морфологическим субстратом поражения почек при РА являются различные поражения гломерулярного аппарата почек (чаще в виде мезангио-пролиферативного нефрита, мембранозной нефропатии, болезни минимальных изменений, АА-амилоидоза почек), ревматоидный васкулит почек, а также тубуло-интерстициальные поражения. Клинически это проявляется различными вариантами хронической болезни почек (ХБП). В настоящее время основное клиническое значение ХБП при РА заключается в увеличении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, которые являются главной причиной смерти пациентов с РА. Доказано, что по мере

увеличения длительности РА нарастает частота ХБП и это может быть скрытым фактором риска роста летальности этих пациентов. В этом контексте возрастает роль субклинических изменений со стороны почек, которые могут отражать начальные стадии ХБП или предшествовать ей. Клинико-диагностические аспекты этой проблемы мало изучены в современной ревматологии. Таким образом, представленная работа, безусловно, актуальна.

Научная новизна

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

Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций

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. На проведение исследования получено разрешение этического комитета. В связи с этим работа Жигалова С.А., в которой изучаются факторы влияющие на развитие субклинического повреждения почек несомненно является важной и актуальной.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

Результаты работы были доложены на международных и российских конференциях. Опубликовано 15 печатных работ в том числе 5 рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России.

Оценка содержания диссертации, ее структуры, объема и методов исследования

Диссертация Жигалова С.А. является законченным научным квалификационным трудом, написана в классическом стиле. Диссертация изложена на 145 страницах машинописного текста и состоит из введения, 6 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение), выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 215 источников, из которых 29 — отечественных и 186 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 39 таблицами и 49 рисунками.

Во введении обоснована актуальность работы, сформулированы конкретные цели и задачи исследования.

В обзоре литературы обсуждаются современные представления о патологии почек при РА, обоснована правомерность выделения «ревматоидной нефропатии» как нозологической единицы, отражающей многофакторное поражение почек при РА. Показана целесообразность их ранней диагностики с учетом прогрессирующего характера поражения и необходимость использования с этой целью маркеров субклинического поражения почек (СПП).

Во 2-й главе дана подробная клиническая характеристика обследованных больных и методов исследования. Работа выполнено на достаточном клиническом материале (ретроспективная группа - 248 человек, группа контроля – 106 человек; основная группа составили 80 человек, группа контроля – 20 человек). Дана подробная характеристика принимаемых НПВП.

Достоинством данного исследования является исключение наиболее значимой коморбидной патологии, влияющей на поражение почек, что позволило автору сосредоточиться на собственно ревматическом поражении почек. Для изучения субклинического повреждения почек были использованы маркеры, отражающие преимущественное вовлечение различных почечных структур: микроальбуминурия (МАУ) как маркер ренальной и системной эндотелиальной дисфункции, связанный с поражением преимущественно клубочкового аппарата, а также маркеры, отражающие преимущественное поражение тубуло-интерстициального аппарата (щелочная фосфатаза (ЩФ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), альфа-1-микроглобулин (альфа-1-МГ)). Автором грамотно использованы методы описательной статистики, корреляционного и многофакторного анализа, что обеспечивает достоверность полученных результатов и сделанных на их основе выводов.

В 3-й и 4-й главах изложены результаты, полученные в результате собственных исследований. В 3-й главе показана частота встречаемости поражения почек при РА, особенности мочевого синдрома и функционального состояния почек. Выявлена тесная связь мочевого синдрома с активностью и длительностью заболевания. Установлено, что снижение скорости клубочковой фильтрации при РА встречается в 2 раза чаще, чем в контрольной группе и соответствует у большинства незначительной или умеренной степени, что отражает более высокий кардиоваскулярный риск и меньший риск развития терминальной почечной недостаточности. 4-я глава представляет наибольший интерес, т.к. в ней дана углубленная характеристика поражения почек при РА на основе исследования маркеров СПП. Показано, что маркеры СПП встречаются у большинства пациентов с РА (у 85%) и почти в 2 раза чаще традиционных маркеров (уд.вес, мочевого синдром, СКФ). На основе корреляционного анализа подтверждена связь альфа-1-МГ и ферментов с поражением интерстициальной ткани. Это представляет особый интерес, поскольку существенно расширяет возможности диагностики

интерстициального поражения почек. Традиционные же методы диагностики данной патологии ограничены, в связи с чем она остается не распознанной. Анализ зависимости изменений маркеров СПП от длительности РА показывает, что уровень большинства из них, кроме альфа-1-МГ, повышен уже при раннем РА (до 1 года). Увеличение альфа-1-МГ и микроальбуминурии ассоциируется с длительностью РА и снижением СКФ, что подтверждает значение этих маркеров в ранней диагностике ревматоидной нефропатии и контроле за ее течением. На основе сопоставления маркеров СПП с различными параметрами РА установлен вклад иммунного воспаления в развитие СПП, в том числе интерстициальное поражение, учитывая наибольшее многообразие связей альфа-1-МГ с различными иммунологическими показателями. Безусловным достоинством и новизной работы является оценка в ней влияния лекарственной терапии на поражение почек. Важным для клинической практики является отсутствие токсического действия метотрексата. В отличие от ряда других исследований не выявлено негативного воздействия глюкокортикоидов на почки, что, вероятно, объясняется применением их в малых дозах (менее 10 мг/с). Наибольшее внимание уделено влиянию НПВП на поражение почек при РА с учетом их фармакокинетических и фармакодинамических особенностей. Установлены факторы, определяющие нефротоксичность этой группы препаратов и точки приложения нефротоксичности – как гломерулярные, так и тубулоинтерстициальные структуры почек.

В 5-й главе обсуждаются результаты факторного анализа. Полученные данные, основанные на тщательном статистическом анализе, позволили автору выделить ключевые факторы поражения почечной ткани у больных РА, включающие высокую иммунологическую активность и длительный прием НПВП.

В 6-й главе анализируются полученные закономерности и оценивается вклад различных факторов в развитии СПП у больных РА. Так же 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 соответствуют 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. Диссертационная работа изложена хорошим литературным языком, наглядно иллюстрирована.

Принципиально замечания к работе Жигалова С.А. нет. Однако при знакомстве с диссертацией возникают вопросы и комментарии которые не умаляют достоинств и значимость работы, но на которые хотелось бы обратить внимание автора:

1. Выполненное исследование основано на однократном определении различных маркеров поражения почек у больных РА. Это ограничивает трактовку результатов в плане оценки истинной частоты выявленных изменений при РА и их клинической значимости, т.к. не исключается их преходящий и/или случайный характер. Вместе с тем полученные научные факты о распространенности маркеров субклинического поражения почек у больных РА, коррелирующих с параметрами РА и воздействием НПВП, определяют перспективность данной работы в плане ее продолжения.

2. Несмотря на исключение наиболее значимой коморбидной патологии, нельзя полностью исключить влияние метаболических факторов на поражение почек, таких как абдоминальное ожирение, дислипидемия, гиперурикемия, которые не были оценены в данной работе.

3. Какие из изученных маркеров наиболее целесообразно использовать на практике с учетом их информативности для диагностики субклинического поражения почек при РА?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Жигалова С.А., 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, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает искомой степени по специальности 14.01.22 - Ревматология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор, заведующая
кафедрой терапии и эндокринологии
ИПО ФГБОУ ВО «Ивановская государственная
медицинская академия» Минздрава России

Мясоедова С.Е.

Подпись д.м.н., профессора
С.Е. Мясоедовой

удостоверяю:

секретарь Ученого совета ФГБОУ ВО «Ивановская государственная
медицинская академия» Минздрава России,
профессор, д.м.н.



Гришина Т.Р.

« 10 » декабря 2014 г.