

ОТЗЫВ

официального оппонента о научно-практической ценности диссертации Шокирова Тоджиддин Мироджидиновича на тему: «Метаболические функции легких в развитии хронической сердечной недостаточности у больных с терминальной стадией хронической болезни почек и их лечение», представленную к защите в Диссертационный совет 6D.КOA-008 при ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04. – Внутренние болезни

Актуальность темы диссертации. Хронические неинфекционные заболевания признаны Всемирной организацией здравоохранения одной из ведущих причин преждевременной смертности. Они ежегодно уносят миллионы жизней, приводят к инвалидизации, потере трудоспособности и требуют дорогостоящей терапии.

В число таких заболеваний не включена хроническая болезнь почек (ХБП), хотя в мире от нее ежегодно пагибают десятки миллионов человек. ХБП возникает из-за уменьшения числа и изменения функции нефронов. Это необратимый процесс, прогрессирование которого определяет степень нарушения функций почек. ХБП сложно выявить на ранней стадии. Гибель даже 50 процентов нефронов – а всего их около 2 миллионов – не приводит к клиническим и лабораторным проявлениям ХБП. То есть и пациент, и врач могут не догадываться о начале развития заболевания. И даже при гибели 70 процентов нефронов, когда начинает возрастать уровень креатенина и мочевины в организме, человек может не иметь никаких жалоб. Клинические проявления ХБП возникают только на последних стадиях, когда требуется токой дорогостоящий вид помощи, как заместительная почечная терапия (гемодиализ) или даже пересадка почек. Но до этой стадии доживает, согласно статистике лишь один пациент из 30, остальные пагибают раньше – чаще всего от сердечно-сосудистых осложнений (Клинические рекомендации ХБП, 2021; «Фармэкономика теория и практика», 2014).

Результаты эпидемиологических исследований показали, что распространенность ХБП в мире составляет 12-18% (в США - 15%, в странах Европы - 12-17%, Японии - 18,7%, Китае - 14%). Эти процессы наблюдаются как в индустриально развитых странах с высоким уровнем жизни, так и в развивающихся со средним и низким доходом населения [K/DOQI, 2002; A.S. Levey, 2010; J.V. John, 2012; KDIGO, 2012].

В Российской Федерации (РФ) и Республике Таджикистан (РТ) популяционные исследования по распространенности ХБП целенаправленно не проводились, но отдельные эпидемиологические данные подтверждают высокую

их распространенность в этих регионах мира [Ю.Н. Беленков, 2011; А.А. Одинаев, 2012; Н.А. Fink, 2013].

Смертность от сердечно-сосудистых событий у больных с ХБП 5-й стадии многократно превышает таковую в общей популяции, возрастая в 500 раз для лиц в возрасте 25-35 лет, в 100 раз - для лиц среднего возраста и в 15 раз – для лиц старше 70 лет («Московская медицина», 2018).

Результатами проспективных исследований доказано, что при ХБП развиваются осложнения не только сердечно-сосудистой системы, но (непосредственно) и легких, при этом страдают метаболические функции легких (МФЛ) и развиваются респираторная недостаточность, гипоксия смешанного генеза, утяжеляющие состояние больных [В.Ю. Мареев, 2010; Н.А. Мухин, 2010; С.Н. Терещенко, 2016, А.М. Мурадов, 2020].

Причиной одновременного поражения органов является выявленное антигенное средство альвеолярного и почечного эпителиев [В.В. Евдокимов, 2014; Л.С. Коростовцева, 2018].

На современном этапе практически отсутствуют научно - обоснованные данные о влиянии разных методов экстракорпоральной гемокоррекции у больных с ТсХБП, осложненной ХСН, на МФЛ и их влияние на параметры общей, регионарной гемодинамики, структурно-функциональное состояние сердца и почек, их ближайшие и отдаленные результаты у больных с данной патологией. С учетом изложенного, диссертационная работа Шокирова Т.М. является актуальной и востребованной.

Соответствии диссертации специальностям и отраслям науки, по которым она представлена к защите. По поставленной цели и задачам, объему выполненных исследований диссертационная работа вполне соответствует паспорту ВАК при Президенте РТ, отрасли здравоохранения и социального обеспечения (Медицине) – 6D110100, специальности 14.01.04 – Внутренние болезни.

Степень новизны, полученных в диссертации результатов и научных положений, выносимых на защиту. Представленная научно-исследовательская работа является одной из первых в РТ, которая посвящена улучшению результатов диагностики, лечения больных с терминальной стадией ХБП, осложненной ХСН. Автором работы впервые были изучены больные с коморбидной патологией при ТсХБП, осложненной ХСН, выявлены основные причины и факторы риска, социальный статус, осложнения и сопутствующие заболевания, тяжесть течения сердечной недостаточности на додиализном этапе, а также некоторые патогенетические механизмы и влияние комплексной интенсивной терапии (КИТ) на эти процессы. Выявлены взаимосвязи нарушения общей, легочной, сердечной гемодинамики и глубины сдвигов гомеостаза у больных с ТсХБП, осложненной ХСН, напрямую зависящие от остаточной функции почек и сердца. Определена роль и клиническое значение функционального состояния МФЛ (детоксикационной, гипокоагулирующей, регулирующей реологию крови,

содержание биологически активных веществ, участвующей в регуляции электролитного баланса крови) в патогенезе развития респираторной недостаточности, гемодинамических и гомеостатических нарушений. С учетом выявленных нарушений оптимизирована КИТ больных с ТсХБП, осложненной ХСН, и включена в программу ингаляционное введение лекарственных средств и методов экстракорпоральной гемокоррекции (низкопоточный гемодиализ-НГД, низкопоточный высокоэффективный гемодиализ-НВГД, высокопоточный гемодиализ-ВГД).

Научные положения, выносимые на защиту аргументированы, соответствуют поставленной цели и задачам, логическим обоснованием результатов, и доложены и обсуждены на ежегодных конференциях ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения РТ» (2019, 2021, 2022), республиканской обществу Ассоциации анестезиологов и реаниматологов, терапевтов (2019), заседании Ученого совета ГУ «Городской научный центр реанимации и детоксикации» (2019) и на X-ом Евразийском конгрессе кардиологов (2022).

Обоснование и достоверность выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации. Достоверность результатов исследования и оценка их надежности подтверждены: анализом большого объема изученной современной научной литературы; достаточным количеством диагностированных и пролеченных пациентов (100 больных ТсХБП, осложненной ХСН и 30 практически здоровых добровольцев); проведенными современными и достоверными методами исследований; объективным и достоверным статистическим анализом; правильно сформулированными целями и задачами исследования; обоснованностью и логичностью положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций; согласованностью с опубликованными ранее результатами исследований с исходными целями и задачами.

Объем использованного клинического материала, количество и качество проведенных исследований, характер статической обработки и оценка данных позволяют сделать заключение, что полученные результаты и выводы обоснованы и достоверны.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию.

Работа представляет большой научно-практический интерес. Она может стать теоретической основой для определения тактики ведения пациентов с ренально-кардиально-пульмональным синдромом, способствует своевременности патогенетической терапии, более ранней стабилизации состояния пациентов, блокировать развитие критического круга органических осложнений, а включение в программу персонализированного и дифференцированного подхода к подбору и применению методов эфферентной детоксикации (НГД, НВГД,

ВГД) позволяют снизить количество, тяжесть легочных и других органных осложнений, летальность, а также улучшить качество и продолжительность жизни больных ТсХПБ, осложненной ХСН.

Основные результаты исследования внедрены в практику работы врачей отделения кардиологии ЦГБ г. Вахдата, ГУ «Республиканский клинический центр кардиологии» МЗ и СЗН РТ, ГУ «Городской научный центр реанимации и детоксикации», а также в учебный процесс на кафедрах эфферентной медицины и интенсивной терапии, анестезиологии и реаниматологии, кардиологии с курсом клинической фармакологии ГОУ ИПОвСЗ РТ.

Все это, в конечном счете, позволяет сэкономить финансовые затраты пациентов и государства в целом.

Публикация результатов диссертации в научной печати. Всего по теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из них 5 – в рецензируемых журналах из перечня ВАК при Президенте РТ, 3 тезиса в материалах научно-практических конференций, а также 3 акта внедрения в лечебный процесс.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК. Диссертационная работа имеет традиционное построение, содержит введение, обзор литературы, главу материалов и методов исследования, три главы результатов собственных исследований, заключения и список литературы, состоящий из 193 источников (140 русских и 53 англоязычных). Работа иллюстрирована 9 рисунками и 21 таблицами.

Во введении автором определена актуальность работы, сформулированы цель и задачи, научная новизна и практическая значимость работы, представлены основные положения, выносимые на защиту.

Первая глава диссертации посвящена аналитическому обзору литературы и достаточна по объему. В ней объективно освещены различные точки зрения на сущность выбранной темы исследования. Глава написана грамотно, с глубоким и всесторонним анализом многочисленных современных источников литературы о патогенетических и клинико-диагностических аспектах ХБП и ХСН.

Вторая глава «Материалы и методы исследования» содержит детальную характеристику клинического материала, приведены методики исследования. Обследовано 100 больных с 5 стадией ХБП или ТсХБП, осложненной ХСН, находившихся на лечении в ГУ «Городской научный центр реанимации и детоксикации», и отделения кардиологии ЦГБ г. Вахдата за период с 2014 по 2018 годы. Контрольную группу составили 30 практически здоровых мужчин и женщин. При формировании групп для рандомизации были выбраны больные с ТсХБП, осложненной ХСН, получавших консервативную терапию ХСН по Европейским рекомендациям (2012, 2016). В зависимости от функционального класса и стадии ХСН на момент поступления больных (в соответствии с

классификациями Нью-Йоркской ассоциации сердца - NYHA 2008 и Стражеско – Василенко), а также с учетом фракции выброса ЛЖ (Европейские рекомендации 2012), больные были разбиты на три группы. В I группу входила 19 человек - это больные с I ФК по NYHA и Стражеско – Василенко, и с ФВ 50 и более; во вторую - 54 пациентов со II ФК по NYHA, IIА ст. по Стражеско – Василенко и с ФВ от 40 до 49%; а в третью – 27 больных с III и IV ФК по NYHA, IIБ и III стадий по Стражеско – Василенко, и с ФВ менее 40%.

Таким образом, из 100 больных с ТсХБП, осложненной ХСН, были сформированы 3 основные группы: результаты которых сравнивались с контрольной группой.

В третьей главе изучены структурно-функциональное состояние сердца и центрального кровообращения. Исследования показали, что расстройства связаны сразу с несколькими основными механизмами, регулирующими общую и регионарную гемодинамику, что вызвано дисбалансом в системах макро- и микроциркуляции, гипоперфузией и перераспределением органного кровотока, нарушениями кислородно-транспортной функции и обеспечением доставки и/или потребления кислорода с последующим развитием гипоксии и глубокими нарушениями параметров гомеостаза.

У 1 и 2 групп больных выявлено снижение ударного объема, сердечного индекса, сердечного выброса (СВ), которое поддерживается компенсаторным повышением общего периферического сопротивления сосудов, частотой сердечных сокращений и эукинетическим типом кровообращения. У 3 группы на фоне значительного снижения систолического и диастолического артериального давления, среднего диастолического давления, общего периферического сопротивления сосудов имело место выраженное снижение ударного объема, сердечного индекса, СВ, которое, частично компенсируется повышением частота сердечных сокращений и чрезмерной работой левого и ПЖ на фоне пред- и постнагрузки гипокинетического типа, что у части больных приводил к выраженной ХСН и крайне тяжелому состоянию. Во всех группах больных с ТсХБП, осложненной ХСН, выявляются нарушения параметров общего кровообращения, прогрессирующие от 1 к 3 стадиям, т.е. от субкомпенсированной до декомпенсированной формы. Необходимо отметить, что у всех больных наряду со снижением СКФ менее 15 мл/мин, отмечалось повышение всех фракций токсичных компонентов, имеющих прямую корреляционную зависимость также и от снижения ФВ, клинических появлений ХСН. Установлено, что снижение ФВ привело к снижению суточного диуреза вплоть до олигоурии, что это, в свою очередь способствовало повышению токсичности крови во всех группах больных. Выявленные нарушения кровообращения при поступлении больных явились основой для целенаправленной коррекции на последующих этапах.

Четвертая глава посвящена изучению состояния МФЛ, оценена степень ЛГ. Обнаружено, что у исследованных больных имелись поражения не только функций почек, сердца, но и непосредственно легких от компенсированных до декомпенсированных стадий. Данный факт требовал особого патогенетического подхода в разрешении этой проблемы, так как стандартные методы лечения не учитывают названные моменты. Авторами был применен индивидуальный персонализированный подход к каждому больному с учетом состояния метаболической активности легких. Особенности патогенетической терапии являлись: во-первых, при наличии у больных нарушений МФЛ в субкомпенсированных и декомпенсированных стадиях, даже без клинических проявлений дыхательной недостаточности, для профилактики и лечения этих нарушений применяли гелиокислородную терапию в смеси, содержащей 70% гелия и 30% кислорода; во-вторых, с целью коррекции ГФЛ, РФЛ, возникших осложнений в виде локального в легких микротромбоза микроциркуляции, а также местного воздействия на адгезию и агрегацию тромбоцитов, связывания гистамина, серотонина и адреналина на эндотелии в легких осуществлялись ингаляции гепарина; в-третьих, для профилактики и коррекции эндотелиальной дисфункции легочных сосудов, вазодилатации при ЛГ, местного антиоксидантного, мембраностабилизирующего и антигипоксического эффектов, улучшения микроциркуляции и метаболизма в эндотелии легких применяли ультразвуковое распыление аргинина. Как показали проведенные исследования, у больных с ТсХБП, осложненной ХСН, клиническое течение болезни зависит не только от снижения СКФ, но и кардио-ренального синдрома, остаточной функции почек и количества суточной мочи.

При суб-и декомпенсированных стадиях нарушения БАЛ, интерстициальном отеке легких, при некорректирующейся гиперкалиемии в КИТ включались методы экстракорпоральной детоксикации - гемодиализ, изолированная ультрафильтрация или их комбинация.

В пятой главе оценена эффективность КИТ у больных с ТсХБП, осложненной ХСН. В зависимости от суточного объема мочи (>1500мл, от 1000 до 1500мл и < 1000-500мл), приводящие к задержке жидкости, повышению пред- и постнагрузки, снижению систолической и развитию ЛГ, разных типов ДД ЛПЖ желудочков сердца заместительная почечная терапия методом гемодиализа требовал подбора методики и особых корректив.

При ТсХБП, осложненной ХСН: в 1 группе проводился НГД; во 2 группе - НВГД; в 3 группе - ВГД. Учитывая, что у больных в зависимости от степени ХСН имелись застойные явления в легких, интерстициальный отек, что также часто сопровождается асцитом, перикардитом, плевритом или анасаркой, то гемодиализ осуществлялся в режиме ультрафильтрации в зависимости от необходимого объема эксфузируемой жидкости.

У больных 1-ой группы КИТ на фоне НГД в значительной мере способствовал улучшению гомеостаза как в СВК, так и в оттекающей артериальной крови, восстанавливая МФЛ из стадии 1б компенсации с выраженными нарушениями до стадии 1а компенсации с начальными или, по некоторым показателям, до нормальных значений контрольной группы. По сравнению с данными контрольной группы, оставались незначительно повышенными частота сердечных сокращений и объемные показатели ЛЖ, а сниженным ударный объем. При применении НГД в основном снижался спектр низкомолекулярных гидрофобных токсических веществ, при этом он на олигопептидов МСМ и высоких масс, гидрофобных и амфифильных компонентов практически не влиял, что это требовало дополнительной целенаправленной подбора диализных технологий с учетом фактического состояния гомеостаз и гемодинамики этих пациентов

Во 2 группе КИТ в сочетании с НВГД привело к реабилитации МФЛ из стадии 2 субкомпенсации до стадии 1а компенсации с начальными или 1б выраженными нарушениями, но в связи с тяжестью ХСН эти параметры оставались в зоне видимой патологии, по сравнению с контрольной группой. НВГД в основном влиял на спектр токсических веществ низкомолекулярного гидрофобного генеза и МСМ до 1500 Да, при этом он на олигопептиды МСМ до 5000 Да и высокой массы более 5000 Да, гидрофобных и амфифильных компонентов токсичности фактически не влиял.

В 3 группе КИТ на фоне ВГД в значительной мере способствовал улучшению параметров гомеостаза как в СВК, так и в оттекающей АК, реабилитировал МФЛ из 3 стадии декомпенсации, до стадии 1б компенсации с выраженными нарушениями. Однако, несмотря на значительное клиническое улучшение состояния больных рассматриваемые показатели все еще оставались повышенными относительно данных контрольной группы.

Таким образом, автором в этой главе на основании анализа содержания токсических веществ в смешанной венозной и оттекающей АК был доказан более высокая эффективность методики ВГД по сравнению с другими, ранее примененными методиками, в частности у особо тяжелых больных, каковыми являлись больные III группы ТсХБП, с IV ФК ХСН и ФВ менее 40.

В заключительной части диссертационной работы автором обобщены результаты полученных исследований, проведена интерпретация результатов, на основании которых сделаны вполне адекватные выводы и практические рекомендации. Все научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации статистически обработаны и их достоверность не вызывает сомнения.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации. Автореферат оформлен в соответствии с требованиями раздела 4 инструкции о

порядке оформления автореферата, утвержденного решением Президиума ВАК при Президента РТ от 28 июня 2017г., №3/1, с необходимым требованиями и полностью отражает содержание диссертационной работы.

Замечания по диссертационной работе. Принципиальных замечаний по диссертации нет, вместе с тем, положительно оценивая диссертационное исследование, считаю целесообразным задать диссертанту несколько уточняющих вопросов:

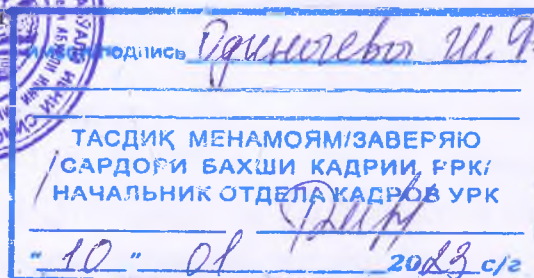
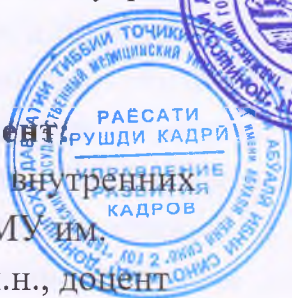
1. Применились ли экстракарпаральные методы очищения крови больным ТсХБП, осложненной ХСН в условиях отделения кардиологии г. Вахдат, если нет то какая часть работы была выполнена там ?
2. Какой из метод экстракарпорального очищения крови является наиболее эффективной и, при этом, менее затратной для этой тяжелой категории больных, требующих неоднократного проведения сеансов очищения ?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Шокирова Тоджиддина Мироджидиновича «Метаболические функции легких в развитии хронической сердечной недостаточности у больных с терминальной стадией хронической болезни почек и их лечение» является законченной научно-квалификационной работой, в которой решены важные проблемы внутренней медицины, в частности, связанные с улучшением результатов диагностики и лечение больных с терминальной стадией ХБП, осложненной ХСН.

Она выполнена на высоком методическом уровне, обладает научной новизной, практической значимостью, по объёму выполненных исследований и методическому подходу полностью, соответствует требованиям раздела 3 п. 31, 34 «Порядок присуждения ученых степеней» утвержденного постановлением Правительства Республики Таджикистан от 30 июня 2021 года №267, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 - Внутренние болезни.

Официальный оппонент:
заведующий кафедрой внутренних
болезней №1 ГОУ ТГМУ им.
Абуали ибни Сино д.м.н., доцент



Одинаев Ш.Ф.

Контактная информация: ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино». Адрес: 734003, Республика Таджикистан, г. Душанбе, р. Сино, ул. Сино 29-31, Тел: (+992) 446-600-3977, 2353496, Факс. 2243687, E-mail: info@tajmedun.tj, Web-site: www.tajmedun.tj.