

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента Барышниковой Галины Анатольевны на диссертационную работу Артамоновой Надежды Геннадьевны на тему: «Клинические особенности течения артериальной гипертензии у больных с различными морфологическими вариантами хронического гломерулонефрита», представленной к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. – Внутренние болезни.

Актуальность темы диссертационного исследования

Хроническая болезнь почек (ХБП) представляет собой глобальную проблему здравоохранения, затрагивающую миллионы людей различных расовых и этнических групп. Современные данные указывают на устойчивую тенденцию к росту распространённости ХБП в разных регионах мира. Согласно данным Клинического эпидемиологического центра США (Clinical Epidemiology Center, Research and Education Service, VA St. Louis Health Care System, Missouri), за период с 1990 по 2016 гг глобальная заболеваемость ХБП увеличилась на 89%, распространённость — на 87%, а смертность — на 98% (Xie Y, et al., 2018). Несмотря на общее снижение стандартизированных по возрасту показателей потери трудоспособности (DALY) в большинстве регионов, в некоторых зонах, таких как Северная Америка, Центральная Латинская Америка, Океания, Южная Африка и Центральная Азия, наблюдается рост заболеваемости ХБП, которая в значительной степени связана с ростом заболеваемости диабетом, и в меньшей с гломерулонефритом и хронической артериальной гипертензией (АГ).

Гломерулонефрит (ГН) составляет от 10% до 20% всех случаев терминальной почечной недостаточности (ТПН) и занимает третье место среди её причин после сахарного диабета и АГ в странах Западной Европы (Pani A, 2013). В Германии ГН выявляется примерно у 20% пациентов, достигших стадии ТПН (Stahl R.A.K., 2020). В Японии к основным причинам ХБП, прогрессирующей до терминальной стадии, относятся хронический ГН

(в частности, IgA-нефропатия), диабетическая нефропатия 2 типа и гипертонический нефроангиосклероз; при этом артериальная гипертензия считается ключевым фактором, способствующим прогрессированию заболевания (Tomino Y, 2014).

В африканском исследовании, проведённом в Гане, хронический гломерулонефрит был самой частой причиной ХБП (58,5% пациентов), опережая диабет (19,8%) и гипертонию (9,4%) (Tannor EK, 2019). В Кот-д'Ивуаре основными этиологическими факторами ХБП среди городского населения были: гипертония (59,9%), хронический ГН (25%), ВИЧ-инфекция (9,1%) и сахарный диабет (4,8%) (Yao HK, 2019).

Имеются многочисленные эпидемиологические и клинические исследования, свидетельствующие о том, что АГ тесно связана с первичными и вторичными формами ГН, ускоряя прогрессирование ХБП до ТПН (Tomino Y, 2014). В испанском исследовании (1921 пациент) АГ встречалась у 60,5%, особенно при сосудистых заболеваниях почек (93%) и диабетической нефропатии (87%) (Rida N, 2001). При ГН — у 54%.

Данные последних лет подтверждают высокую распространённость АГ при ГН: Тунис — 41%, Австралия — 60,5%, США — от 27% (у пациентов в возрасте моложе 64 лет) до 62% (у пациентов старше 65 лет), Китай — 63,3%.

На сегодняшний день наиболее подробно изучена распространённость АГ при IgA-гломерулонефрите, тогда как статистика по другим первичным и вторичным формам ГН остаётся крайне ограниченной.

Данные о распространённости клинико-морфологических форм ГН, их причинах и осложнениях представлены лишь в отдельных крупных исследованиях. Наиболее значимыми являются: международный многоцентровой анализ под руководством специалистов Стэнфордского университета (O'Shaughnessy MM, 2018), африканское исследование, охватившее 24 центра в 13 странах (Okpechi IG, 2016), и китайское

национальное исследование с анализом более 11 тысяч почечных биопсий за два периода (1987–1992 и 2008–2012 гг.) (Zhang X, 2014).

Согласно китайским данным, первичный ГН составил 70,7% случаев, вторичный — 20,7%. Чаще всего встречались IgA-нефропатия (37%), мембранозная нефропатия (11,8%) и мезангиопролиферативный ГН (8,9%). Среди вторичных форм преобладал волчаночный нефрит (5,5%), васкулит, связанный с ГН (5,3%), а также нефрит, ассоциированный с вирусом гепатита В и диабетом.

Несмотря на явную связь АГ с различными формами ГН и её влияние на прогрессирование ХБП, данные о частоте АГ при этих формах в литературе остаются единичными. Это существенно ограничивает понимание роли АГ в развитии и терапии ГН.

Научная новизна

Впервые установлено, что у трети пациентов с хроническим гломерулонефритом АГ предшествует клинико-лабораторным проявлениям заболевания, особенно при фокально-сегментарном гломерулосклерозе (ФСГС) и мембранозной нефропатии (МН), что позволяет рассматривать АГ как значимый фактор риска этих форм ГН. Впервые выявлена высокая частота осложнения течения гломерулонефрита АГ (более 65% случаев), особенно при IgA-нефропатии и болезни с минимальными изменениями (БМИ), что ассоциируется с активацией ренин-ангиотензиновой и симпатико-адреналовой систем. Впервые установлены особенности течения АГ при различных формах ГН: наиболее тяжёлое — при МН, отсутствие тяжёлых форм — при БМИ; резистентные и псевдорезистентные формы АГ чаще диагностировались при МН, ФСГС и мезангиокапиллярном ГН (МПГН), что требует усиленного мониторинга АД. На основе данных ЭхоКГ выявлены типичные признаки ремоделирования структур левого сердца у пациентов с ГН и АГ, особенно выраженные при ФСГС, с минимальными изменениями при БМИ. Впервые приведены ультразвуковые признаки почечного повреждения при ГН с АГ, в том числе повышение эхогенности,

нарушение дифференцировки, кисты и деформация контура, как отражение нефросклероза, особенно выраженного при IgA-нефропатии, МПГН и МН. Морфологический анализ не выявил значимых различий по степени структурных повреждений почек между больными с АГ и без, что указывает на большую роль функциональных последствий, нежели морфологических нарушений, в патогенезе гипертензии при ГН. Выявлены биохимические маркеры, наиболее значимо отличающие больных с АГ: повышенный уровень креатинина и мочевой кислоты, снижение скорости клубочковой фильтрации, особенно при ФСГС, что указывает на роль азотемии и гиперурикемии в патогенезе АГ. Установлено, что признаки иммунного воспаления более характерны для пациентов с нормотензивными формами ГН, что подчёркивает вторичную роль иммунных реакций в развитии АГ. Выявлены особенности применения патогенетической и ренопротективной терапии у пациентов с АГ: более частое использование стероидов, иммунодепрессантов (включая циклоспорин и ритуксимаб), при этом цитостатическая терапия чаще применялась при нормотензивных формах из-за возможного ухудшения АГ. Доказано, что наличие АГ у больных ГН ассоциируется с более выраженными структурными и функциональными нарушениями почек, меньшей частотой достижения ремиссии и необходимостью проведения агрессивной терапии по сравнению с больными без гипертензии.

Научно-практическая значимость

Практическая значимость работы связана с получением новых данных о существенном значении артериальной гипертензии, как фактора риска, помимо известных иммунно-воспалительных причин и заболеваний, в развитии различных морфологических форм хронического гломерулонефрита, в том числе ФСГС и МН, относящихся к группе подоцитопатий (гломерулярных поражений без морфологических признаков воспаления). Показано, что ремоделирование структур сердечно-сосудистой системы при различных типах гломерулонефрита, связанных с синдромом

артериальной гипертензии, имеет большую частоту и полиморфность, способно влиять на развитие таких форм кардиальной патологии, как ишемическая болезнь сердца.

Обоснована тактика дополнительного к имеющимся стандартам наблюдения и контроля артериального давления у пациентов с гломерулонефритом из категорий подоцитопатий, с наиболее часто наблюдающимся тяжелым течением гипертензии и высоким риском развития резистентных к гипотензивной терапии вариантов заболевания.

Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов диссертации

Достоверность данных, полученных при выполнении этой работы, подтверждается достаточным количеством пациентов, включенных в исследование (199 человек), проведение разделения больных на группы с однородными клинико-морфологическими вариантами заболевания, выделением контрольной группы лиц с нормальным АД для каждого из 5 вариантов гломерулонефрита. В работе проведена корректная статистическая обработка экспериментальных данных. Полученные автором результаты подробно представлены в виде рисунков, таблиц и описания. Их анализ позволяет квалифицировать результаты диссертационного исследования как достоверные, а основные положения, выносимые на защиту, и выводы, которые логично вытекают из полученных в работе данных, как вполне обоснованные.

Общая оценка содержания и оформления диссертационной работы

Диссертационная работа и автореферат диссертации Артамоновой Н.Г. оформлены в соответствие с ГОСТ Р 7.0.11-2011 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления».

План диссертации составлен по традиционной схеме и включает в себя оглавление, введение, четыре основных главы, заключение, выводы, словарь

терминов и список литературы. Объем диссертации составляет 145 страниц. В диссертации приведены 26 таблиц и 23 рисунка. Список литературы содержит 101 источник, из которых 8 отечественных и 93 англоязычных.

В первом разделе «Введение» обосновывается актуальность темы диссертационной работы, определены цели и задачи исследования, выделены научная новизна и практическая значимость работы, изложены основные положения, выносимые на защиту.

В главе «Обзор литературы» дан подробный анализ отечественных и зарубежных научных публикаций за последнее десятилетие, в котором представлены сведения о типах хронического гломерулонефрита, разобраны как частные поражения почек и сопутствующая АГ, так и освещена проблема ХБП в целом, с таким же акцентом на актуальную сегодня проблему АГ. В целом, говоря об «Обзоре литературы» следует отметить, что он хорошо иллюстрирует актуальность выбранной автором темы диссертационной работы и свидетельствует о знании им современных представлений об изучаемой проблеме.

Вторая глава, в которой приведено подробное описание использованных диссертантом материалов, методов исследования и моделей патологических состояний сердечно-сосудистой системы, а также приемов статистической обработки результатов, свидетельствует о высоком методическом уровне работы.

Результаты собственных исследований и их обсуждение логично разделены на две главы. Третья глава содержит подробную характеристику и анализ данных по группам пациентов с формами гломерулонефритов и сравнительную оценку терапии различными гипотензивными препаратами и комбинациями. Также автор исследования параллельно показывает и роль специфического лечения данной группы почечных пациентов, включая назначение циклоспорина и ритуксимаба.

В четвёртой главе сделан вывод о связи специфической и гипотензивной терапии, приведены данные, подтверждающие влияние одной

на другую. Отдельно разобран характер течения АГ и частота патологических изменений сердечно-сосудистой системы у больных с различными морфологическими вариантами хронического гломерулонефрита. В то же время автор работы делает правильные выводы, соответствующие сегодняшнему движению в рамках протективной терапии, как ответвлению современной терапии АГ и ХБП в целом: например, что эффективность ренопротекции блокаторами активности РАС выше у тех больных, у которых нет тяжелых морфологических изменений почек и нарушений азотовыделительной функции.

В разделе «Заключение» обобщаются и обсуждаются с учетом современных литературных данных основные результаты работы.

Из результатов исследования логично вытекают «Выводы», которые полностью соответствуют поставленным задачам.

Автореферат диссертационной работы в полной мере отражает её содержание и оформлен в соответствии с требованиями ПП РФ от 24.09.2013 № 842 «О порядке присуждения учёных степеней» (с изменениями).

Основные научные результаты диссертации исчерпывающе представлены в 5 опубликованных научных работах, включая 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Критические замечания и вопросы по диссертации

Принципиальных замечаний и возражений нет.

Заключение

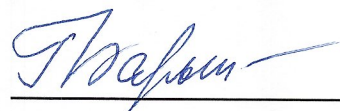
Диссертация Артамоновой Надежды Геннадьевны на тему: «Клинические особенности течения артериальной гипертензии у больных с различными морфологическими вариантами хронического гломерулонефрита», представленная к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. – Внутренние болезни, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи в области нефрологии, кардиологии и терапии, что представляет важное значение для практической медицины и

соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденному постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор Артамонова Надежда Геннадьевна заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. – Внутренние болезни.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры семейной медицины и терапии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента Российской Федерации

Барышникова Галина Анатольевна



« 27 » сентября 2025 г.

Подпись доктора медицинских наук, доцента, Барышниковой Галины Анатольевны, заверяю

Ученый секретарь, к.м.н.



Сычёв А.В.

« 27 » сентября 2025 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента Российской Федерации

121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко д.19, с.1А,

Тел. +7 (499) 149-58-27, e-mail:info@cgma.ru